Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Die operative Therapie des primären und sekundären Hyperparathyreoidismus an der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
KURT GERALD NIKELSKI
aus Stuttgart

1986

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543904_0052

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Die operative Therapie des primären und sekundären Hyperparathyreoidismus an der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
KURT GERALD NIKELSKI
aus Stuttgart

1986

Dekan:	Professor Dr. W. Schulte
1. Berichterstatter:	Professor Dr. H. Bockhorn
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. D. Luft

gedruckt 1986 bei H.-J. Köhler , Reprografischer Betrieb , Tübingen

Meinen Eltern und Freunden

Inhaltsverzeichnis

		Seite
	Abkürzungen	5
1.	**Einleitung**	6
1.1	Geschichtlicher Rückblick	6
1.2	Vorbemerkungen zum Hyperparathyreoidismus	7
1.2.1	Der primäre Hyperparathyreoidismus	8
1.2.1.1	Manifestationsformen und Gruppeneinteilung	10
1.2.1.2	Diagnose	11
1.2.1.3	Lokalisationsdiagnostik	12
1.3	Sekundärer Hyperparathyreoidismus	13
1.3.1	Pathophysiologie	13
1.3.2	Diagnose	14
1.3.3	Therapie	15
1.4	Fragestellung und Ziel dieser Arbeit	16
2.	**Material und Methodik**	17
2.1	Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus	17
2.1.1	Der Weg zur Diagnose	19
2.1.1.1	Laborchemische Untersuchungen und Hormonbestimmungen	19
2.1.1.2	Röntgenologische Veränderungen des HPT	23
2.1.1.3	Knochenbiopsie bei der Diagnosestellung des HPT	23
2.1.2	Präoperative Lokalisationsdiagnostik	24
2.1.3	Therapie	26
2.1.3.1	Allgemeine Regeln für das operative Vorgehen	27
2.1.4	Pathohistologie	28
2.1.4.1	Hauptzellhyperplasie	28
2.1.4.2	Adenome der Nebenschilddrüse	28
2.1.4.3	Das Nebenschilddrüsen-Karzinom	29
2.2	Patienten mit sekundärem HPT	30
2.2.1	Der Weg zur Diagnose	30
2.2.2	Operative Therapie des sekundären HPT	31
2.2.3	Pathohistologie	32

3.	**Ergebnisse**	34
3.1	Geschlechts- und Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	34
3.2	Alter zum Zeitpunkt des Auftretens von Symptomen	35
3.3	Symptome und klinische Befunde	35
3.3.1	Initiale Hauptbeschwerden	35
3.3.2	Renale Symptome und radiologische Befunde	36
3.3.3	Ossäre Symptome und radiologische Befunde	38
3.3.4	Gastrointestinale Symptome und klinischer Untersuchungsbefund	40
3.3.5	Metabolische Hyperkalzämie-Symptome	40
3.3.6	Zusätzliche Befunde	41
3.3.7	Zusätzliche Krankheiten	42
3.3.8	Voroperationen bei Patienten mit primärem HPT	42
3.4	Laborbefunde	43
3.4.1	Gruppeneinteilung	43
3.4.2	Krankheitsdauer bis Diagnosestellung	44
3.4.3	Serumcalcium	46
3.4.4	Anorganisches Phosphat im Serum	48
3.4.5	Alkalische Phosphatase im Serum	48
3.4.6	Urincalciumausscheidung	49
3.4.7	Phosphatclearance	50
3.4.8	Parathormonspiegel im Serum	50
3.4.9	Andere Untersuchungen	50
3.5	Präoperative Lokalisationsdiagnostik	52
3.6	Chirurgische Resultate	53
3.6.1	Patienten mit positver Erstexploration	53
3.6.2	Patienten mit negativer Erstexploration	54
3.6.3	Patienten ohne Operation	55
3.6.4	Intraoperativer Befund und Histologie	55
3.6.4.1	Eindrüsenbefall	59
3.6.4.2	Zweidrüsenbefall	61
3.6.4.3	Dreidrüsenbefall	62
3.6.4.4	Vier- und Mehrdrüsenbefall	63
3.6.4.5	Histologie	63
3.6.5	Intraoperative Beurteilung/Schnellschnitt und PE	64
3.6.6	Parathyreoidea-Karzinom	64
3.6.6.1	Operative Eingriffe beim NSD-Karzinom	65

3.6.6.2	Reoperationen beim NSD-Karzinom	66
3.6.6.3	Histopathologie	66
3.6.7	Postoperativer Verlauf	67
3.6.7.1	Verhalten des Serum-Calciumspiegels unmittelbar postoperativ bei Patienten mit pos. Erstexploration	67
3.6.7.2	Verhalten des Serum-Calciumspiegels unmittelbar postoperativ bei Patienten mit neg. Erstexploration	69
3.6.7.3	Verhalten des Serum-Calcium im Gesamtüberblick	69
3.6.7.4	Komplikationen nach Parathyreoidektomie	71
3.6.7.5	Patienten mit renaler Symptomatik (Gruppe I)	72
3.6.7.6	Patienten mit ossärer Symptomatik (Gruppe II)	73
3.6.7.7	Patienten mit ossärer und renaler Symptomatik (III)	73
3.6.7.8	Patienten der Gruppe IV	73
3.7	Der akute Hyperparathyreoidismus	75
3.8	Ergebnisse -sekundärer Hyperparathyreoidismus	76
3.8.1	Häufigkeit, Alter, Geschlecht und Anzahl der operativen Eingriffe	76
3.8.2	Grundkrankheit, die zur Entwicklung des sekundären HPT führte	77
3.8.3	Nierentransplantation im Verlauf der Erkrankung	77
3.8.4	Klinische Symptome	78
3.8.5	Radiologische Befunde	78
3.8.6	Klinisch-chemische Befunde	80
3.8.7	Knochenbioptische Befunde	80
3.8.8	Präoperative Lokalisationsdiagnostik	80
3.9	Die operative Therapie	81
3.10	Histologie der entfernten Epk	84
3.11	Postoperativer Verlauf	84
3.11.1	Komplikationen nach Parathyreoidektomie	84
3.11.2	Verhalten des Serum-Calciumspiegels unmittelbar nach der Operation	85
3.11.3	Postoperativer Verlauf bei den 3 nierentransplantierten Patienten nach totaler Parathyreoidektomie mit Autotransplantation	86
3.11.4	Postoperativer Verlauf bei 5 dialysepflichtigen Patienten	88
3.11.5	Postoperativer Verlauf von 3 Patienten, die weder dialysepflichtig noch nierentransplantiert sind und die nicht einer standardisierten Operationsmethode unterzogen wurden	90

4.	**Diskussion**	92
4.1	Diskussion zu Vorbemerkungen zum HPT	92
4.1.1	Ätiologie des HPT	92
4.1.2	Manifestationsformen des primären HPT	94
4.2	Diskussion zu Ergebnissen, primärer HPT	94
4.2.1	Geschlechts- und Altersverteilung	94
4.2.2	Symptome und klinische Befunde	95
4.2.3	Laborbefunde	100
4.2.4	Präoperative Lokalisationsdiagnostik	106
4.2.5	Chirurgische Resultate	108
4.2.6	Pathohistologie	113
4.2.7	Postoperativer Verlauf	116
4.2.8	Asymptomatischer HPT	118
4.3	Diskussion zu Ergebnissen, sekundärer HPT	120
4.3.1	Symptome und klinische Befunde	120
4.3.2	Laborbefunde	121
4.3.3	Therapie des sekundären HPT	124
4.3.3.1	Indikation zur Parathyreoidektomie	124
4.3.3.2	Operative Therapie	125
4.3.4	Pathohistologie	127
4.3.5	Postoperativer Verlauf	128
4.3.5.1	Nierentransplantierte und dialysepflichtige Patienten nach totaler Parathyreoidektomie mit Autotransplantation	128
4.3.5.2	Patienten mit nicht standardisiertem Vorgehen	129
4.4.	Schlußfolgerungen	130
5.	**Zusammenfassung**	132
	Literaturverzeichnis	134

Abkürzungen

HPT = Hyperparathyreoidismus
NSD = Nebenschilddrüse
EpK = Epithelkörperchen
PTH = Parathormon
GFR = glomeruläre Filtrationsrate
PE = Probeexzision
Krea = Kreatinin
CaBP = Calciumbindendes Protein
TRP = Tubuläre Rückresorption für Phosphat
EDTA = Äthylendiamintetraacetat
AT 10 = Vitamin D Analoges (Dihydrotachysterol)
path. = pathologisch
chron. = chronisch
tr = autotransplantattragender Arm
non = nicht autotransplantattragender Arm
mg% = mg/dl
Ch = Charrière
RIA = Radioimmunoassay
MEA = Multiple endokrine Adenomatose

1. Einleitung

1.1 Geschichtlicher Rückblick

Die erste Parathyreoidektomie wurde am 30.07.1925 in Wien von Felix Mandl durchgeführt. Er entfernte bei einem 38 -jährigen Patienten, der seit 11 Jahren an einer Ostitis fibrosa cystica generalisata litt, einen 25 x 15 x 12 mm^3 großen Epithelkörperchentumor vom linken unteren Schilddrüsenpol. In der Folgezeit kam es zur Besserung des Krankheitsbildes, bis sich im Jahre 1932 ein Rezidiv des Hyperparathyreoidismus mit rezidivierenden Nierenkoliken, Knochenschmerzen und erhöhten Laborparametern einstellte. Die erneute zervikale Reexploration verlief negativ, d.h. ein weiteres pathologisch - morphologisches Substrat des Hyperparathyreoidismus konnte nicht gefunden werden. 4 Jahre danach verstarb der Patient an Urämie.

Schon bei dieser ersten Exploration der Nebenschilddrüsen kam nach Felix Mandl der chirurgischen Technik die Aufgabe zu, "alle Epithelkörperchen intraoperativ zu identifizieren, ihre normale Beschaffenheit von pathologischer zu trennen, Nebenverletzungen zu verhüten und eine Tetanie zu vermeiden". Mit diesen operationstaktischen Empfehlungen war der Grundstein für die noch heute gültige Epithelkörperchenchirurgie gelegt (Fritsch und Geyer, 1982).
Die Frage aber, ob hier ein primärer Hyperparathyreoidismus (HPT) vorlag, der zu einer irreversiblen Nierenschädigung mit der Todesursache Urämie führte, oder ob sich auf dem Boden einer schon zuvor bestehenden Nierenschädigung ein sekundärer HPT entwickelte, blieb ungeklärt.

7 Jahre nach Felix Mandls erster Parathyreoidektomie wurde 1932 in den USA die erste Sternotomie mit Entfernung eines Epithelkörperchenadenoms aus dem Mediastinum durchgeführt, nachdem sich der Patient seit 1926 bereits 6 erfolglosen Halsexplorationen unterziehen mußte. Er verstarb jedoch bald darauf an den Folgen seiner irreversiblen Nierenschädigung.

Obwohl mittlerweile 50 Jahre verstrichen sind, und erhebliche Fortschritte auf dem Gebiet der Epithelkörperchenchirurgie gemacht wurden, lassen sich trotz verbesserter Diagnostik, präoperativer Lokalisationsdiagnostik und standardisierter Operationstechnik erfolglose Revisionen der Nebenschilddrüsen wie irreversible Nebenverletzungen nicht vermeiden.

1.2 Vorbemerkungen zum Hyperparathyreoidismus

Als Hyperparathyreoidismus (HPT) bezeichnet man alle Formen der Nebenschilddrüsenüberfunktion. Man unterscheidet zur Zeit noch zwischen einem primären HPT und einem reaktiven bzw. regulativen, sekundären HPT. Als tertiärer HPT wird gelegentlich ein HPT bezeichnet, der sich aus einer reaktiven bzw. regulativen Form des HPT verselbständigt und unabhängig vom Bedarf fortbesteht.

Das Hormon der Nebenschilddrüse ist das Parathormon, das aus einem Prä-Pro-PTH über das Pro-PTH zum intakten 1-84 Polypeptid synthetisiert wird. Zum Teil wird dieses Peptid 1-84 AS vollständig in die Blutbahn abgegeben, zum Teil aber auch als Fragment unterschiedlichen Molekulargewichts mit erhaltener (amino (NH_2)- terminale Peptide) oder fehlender biologischer Aktivität (carboxy (C)- terminale Peptide) (Cohn et al., 1974). Intaktes PTH, aber auch die sezernierten N- bzw. C- Fragmente werden in der Peripherie (in Leber und Niere) in kleinere Peptide gespalten, so daß insgesamt eine erhebliche Heterogenität zirkulierender PTH- Peptide besteht (Segre et al., 1974, Hesch und Hehrmann, 1977).

Das Parathormon ist der wichtigste Regulator der Calciumkonzentration im Serum. Die wichtigsten Angriffspunkte des Parathormons sind der Knochen, die Nieren und der Dünndarm. Durch Vermehrung und Stimulation der Osteoklasten kommt es zu einer vermehrten Calciummobilisation aus dem Knochen und einer damit verbundenen Hyperkalzämie; daneben kommt es zu einer Auflösung der Knochenmatrix. Ausdruck dieser Auflösung der Knochengrundsubstanz ist die erhöhte

Ausscheidung von Hydroxyprolin im Urin. In den Osteozyten kommt es zu einer vermehrten Bildung der alkalischen Phosphatase, die, kombiniert mit dem Parathormon induzierten Knochenumbau bzw. -abbau, im Serum dann erhöht ist.
Als Folge dieser Parathormonwirkung auf den Knochen sind folgende charakteristische, röntgenologische Veränderungen bekannt: Verdünnung, Lamellierung und Spongiosierung der Phalangenkortikalis vom Markraum her; subperiostale Erosionen besonders der Radialseite der Mittelphalangen; periostale Knochenbildung; unregelmäßige, grobsträhnige Spongiosastruktur; Zystenbildungen in der Spongiosa und in der Phalangenkortikalis; gleichzeitig werden oft Verkalkungen der Weichteile und der Gefäße erkannt (Binswanger, 1975).

In den Nieren bewirkt das Parathormon eine vermehrte Ausscheidung von Phosphat durch eine Hemmung der Phosphatrückresorption; ferner kommt es durch Parathormon zu einer vermehrten tubulären Rückresorption von Calcium. Diese wird in der Regel überboten vom erhöhten glomerulären Calciumangebot, das bei dem gesteigerten Knochenabbau vermehrt freigesetzt wird. Diese Hyperkalzurie und die gleichzeitig vermehrte Ausscheidung von Phosphat können zur Nephrokalzinose und zur Nierensteinbildung führen; möglicherweise spielt eine leichte Alkalisierung des Harns infolge der Begleitinfektion noch eine zusätzliche Rolle (Terhorst, 1978).

Im Darm fördert Parathormon die Resorption von Calcium, Magnesium und Phosphat durch die Dünndarmschleimhaut (Fischer und Binswanger, 1978).

1.2.1 Der primäre Hyperparathyreoidismus

Der primäre Hyperparathyreoidismus ist definiert als ein Zustand vermehrter Sekretion von Parathormon, ohne daß hier ein physiologischer Sekretionsstimulus erkennbar ist. Morpholgisch liegt ein solitäres Adenom, multiple Adenome, primär hyperplastische Epithelkörperchen, die primäre Hyperplasie aller Nebenschilddrüsen im Rahmen einer endokrinen Polyadenomatose oder ein Nebenschilddrüsen-

karzinom vor. Die Ätiologie ist nicht bekannt (Binswanger und Wernly, 1978).
Einige Autoren, wie Reiss, Canterbury und Hesch (Hesch, 1980, Reiss und Canterbury, 1971) sehen die Ursache nicht in den Nebenschilddrüsen selbst, sondern außerhalb im Sinne einer Langzeitstimulation und Adaption durch extraglanduläre Vorgänge.
Die Therapie der Wahl ist die Entfernung sämtlichem überfunktionierendem Nebenschilddrüsengewebe.

Nachdem der primäre HPT heute häufiger diagnostiziert wird, stellt er nach Diabetes mellitus und Hyperthyreose die dritthäufigste endokrine Erkrankung dar (Ziegler, 1976). Es erkrankten mehr als doppelt soviele Frauen, wobei Frauen ab dem 50. Lebensjahr häufiger betroffen sind als die jüngeren Jahrgänge (Purnell et al., 1974, Mayor und Schmucki, 1982).

Als besondere Schwierigkeit auf dem Wege der Diagnose stellt sich die vielfältige Symptomatik des primären HPT dar, da die Funktion zahlreicher Organe vom Calciumspiegel abhängig ist oder von ihm beeinflußt werden. Die vielfältige Symptomatik läßt sich durch die Pathophysiologie erklären: Als Folge des erhöhten Hormonspiegels im Serum kommt es 1. zur Aktivierung der Osteoklasten und Osteozyten, welche Knochen resorbieren und Calcium freisetzen, 2. zu einer Steigerung der tubulären Calciumrückresorption, das aber durch die erhöhte GFR des Calciums überdeckt wird, 3. zur Hemmung der tubulären Phosphatrückresorption und 4. zur gesteigerten enteralen Calciumabsorption. Damit erklären sich die 4 Kardinalsymptome des primären HPT: Hyperkalzämie, Hyperkalzurie, Hypophosphatämie und Hyperphosphaturie.

Die Hyperkalzämie hemmt die neuromuskuläre Erregbarkeit. Die Folgen davon sind eine Hypotonie der quergestreiften Muskulatur mit Asthenie, sowie eine atonische Obstipation. Die Polyurie mit nachfolgender Polydipsie beruht dabei auf einer direkten Wirkung des Parathormons auf den distalen Tubulus, in dem die Wasserrückresorption gehemmt wird. Die Polyurie ist stets mit einer schon früh im Krankheitsverlauf nachweisbaren Hyposthenurie verbunden (Haas und Dambacher, 1982).

Die Pathogenese der Nephrokalzinose und Nephrolithiasis wurde oben schon besprochen. Weiterhin kann sich die Hyperkalzämie klinisch in Müdigkeit, Antriebslosigkeit und depressiver Verstimmung äußern (Petersen, 1967). Auch für die Ulcera duodeni/ventriculi sowie die Pankreatitis wird ursächlich die Hyperkalzämie verantwortlich gemacht, die bei den Ulcera über eine gesteigerte Gastrinfreisetzung zu einer gesteigerten Säureproduktion des Magens führt, beim Pankreas eine vermehrte Enzymausscheidung im Pankreassaft mit Konkrementbildungen in den Pankreasgängen als auslösendes Moment für eine Pankreatitis in Frage kommt (Goebell et al., 1970).

1.2.1.1 Manifestationsformen und Gruppeneinteilung

Von den meisten Autoren werden 2 Hauptformen bzw. Manifestationsformen des primären HPT unterschieden, nämlich einerseits das Krankheitsbild mit vorwiegendem Befall der Nieren (solitäre oder rezidivierende Nephrolithiasis) und andererseits das Krankheitsbild, welches sich vorwiegend am Skelettsystem manifestiert (Ziegler, 1976, Fischer und Binswanger, 1978, Bartsch et al., 1974). Eine Erklärung für diese 2 unterschiedlichen Manifestationsformen bei einheitlicher Ursache wird mit der Rezeptorspezifität verschiedener Parathormonfragmente versucht (Martin und Slatopolski, 1979). Immer häufiger wird in den letzten Jahren rein zufällig bei Routineuntersuchungen oder bei Abklärung anderer Erkrankungen der klinisch stumme oder asymptomatische primäre HPT gefunden (Purnell et al., 1971), wobei weder eine renale noch ossäre Manifestationsform vorliegt. Aufgrund dieser Hauptmanifestationsformen läßt sich das Gesamtpatientengut in Gruppen einteilen, wobei die Zuteilung zu einer Gruppe aufgrund aller zur Verfügung stehender Abklärungsuntersuchungen und nicht nach dem initialen Beschwerdebild erfolgt (Kistler, 1976). Es werden nach Kistler 4 Gruppen unterschieden:

Gruppe I umfaßt alle Patienten mit einer Anamnese von solitären oder rezidivierenden Nierensteinen, ohne daß radiologisch typische ossäre Läsionen (wie oben beschrieben) nachzuweisen waren. Die alkalische Phosphatase war im Normbereich oder leicht erhöht. Der radiologische

Befund einer Nephrokalzinose (= intrarenalen, parenchymatösen Verkalkung) ohne Nephrourolithiasis wurde nicht als Zeichen der Steinbildung angesehen und für die Gruppeneinteilung nicht berücksichtigt. Es finden sich somit Patienten mit einer radiologisch nachgewiesenen Nephrokalzinose sowohl in Gruppe I als auch in Gruppe II und III.

Der Gruppe II wurden Patienten mit radiologisch eindeutig nachgewiesenen, lokalisierten oder diffusen Knochenveränderungen (siehe oben) und zusätzlich erhöhter Aktivität der alkalischen Phosphatase zugeteilt. Patienten mit radiologisch festgestellter Osteoporose oder spondylosebedingten Rückenschmerzen, die nicht die erwähnten radiologischen Veränderungen aufwiesen, wurden nicht der Gruppe II zugeordnet.

In Gruppe III wurden Patienten zusammengefaßt, die sowohl Nierensteine als auch eindeutige Knochenveränderungen bei erhöhter alkalischer Phosphatase und somit ein gemischtes Krankheitsbild aufwiesen.

In Gruppe IV wurden Patienten zusammengefaßt, bei welchen entweder zufällig im Rahmen einer generellen Abklärung eine Hyperkalzämie festgestellt wurde (asymptomatischer HPT) oder gastrointestinale oder psychische Symptome schließlich zur Diagnose des primären HPT führten, wobei radiologisch weder eine Nephrolithiasis noch Knochenveränderungen im Sinne eines primären HPT vorhanden waren. Auch war die Aktivität der alkalischen Phosphatase bei diesen Patienten im Normbereich oder nur unbedeutend erhöht.

1.2.1.2 Diagnose

Die Problematik der Diagnosestellung wurde durch die klinische Anwendbarkeit der radioimmunologischen Bestimmung des Parathormons im Serum durch Arnaud und Mitarbeiter wesentlich entschärft (Arnaud et al., 1974). Bis zu diesem Zeitpunkt wurde anhand des klinischen Bildes, der Untersuchungsbefunde, der laborchemischen Konstellation und anhand des differentialdiagnostischen Ausschlußes anderer Er-

krankungen die Diagnose gestellt. Seit 1974 ist eine erhöhte Konzentration des Parathormons, gemessen durch ein Radioimmunoassay (RIA), Bestätigung bzw. Sicherung des klinischen und laborchemischen Verdachtes. Zur Routinediagnostik des primären HPT gehören neben der Bestimmung von Calcium und Phosphat im Serum und Urin und der alkalischen Phosphatase im Serum auch die Bestimmung des Serumparathormons sowie Röntgenuntersuchungen der Finger in Mammographietechnik, die seitliche Röntgenaufnahme des Schädels, die intravenöse Pyelographie und eine Röntgenübersichtsaufnahme des Abdomens (Rothmund et al., 1979).

1.2.1.3 Lokalisationsdiagnostik

Seit es die Epithelkörperchenchirurgie gibt, ist es ein Bestreben der Ärzte, die Lokalisation des pathologisch vergrößerten Epk präoperativ bestimmen zu können. Im wesentlichen kann man hierbei zwischen invasiven Methoden (Arteriographie, selektive Venenkatheterisierung, Selen- Methionin- Szintigraphie) und nicht invasiven Methoden (Computertomogramm, Sonographie) unterscheiden.
Eine ganz neue Ära in der Lokalisationsdiagnostik brach auf mit der Möglichkeit, mittels RIA aus den großen Venen des Halses und des Mediastinums und direkt aus den kleinen Schilddrüsenvenen Parathormonbestimmungen durchzuführen. Da jedoch die Erfolgsquote dieser Methode um 80% liegt (Giuliani et al., 1978), erfahrene Chirurgen dagegen in der Erstexploration eine Trefferquote von über 90% haben (Klempa, 1981) gehen immer mehr Kliniken dazu über, vor der Erstexploration diese Methode nicht mehr durchzuführen. Seine Anwendung erfolgt dann lediglich bei negativer Erstexploration, Rezidiven und beim Nebenschilddrüsen- Karzinom (Rothmund et al., 1979). Möglicherweise gelingt es in den nächsten Jahren mittels Ultraschalldiagnostik oder Computertomographie ein besseres Ergebnis als heute zu erzielen.

1.3 Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Der sekundäre Hyperparathyreoidismus ist gekennzeichnet durch gesteigerte Parathormonsekretion als Resultat einer adäquaten Antwort auf einen Sekretionsstimulus. Im Falle der Niereninsuffizienz wird der gesteigerten Sekretion ein verminderter Hormonkatabolismus überlagert.
Das pathologisch- morphologische Korrelat ist die allgemeine, sich auf alle 4 Drüsen erstreckende Parathyreoidea- Hyperplasie des sekundären HPT, die in erster Linie und mit großer Regelmäßigkeit bei allen chronischen Nierenerkrankungen und bei jeder Form der Osteomalazie beobachtet wird. Sie ist außerdem Merkmal gewisser Fälle von Pseudohypoparathyreoidismus (Binswanger et al., 1978).

1.3.1 Pathophysiologie

Infolge der gestörten Nierenfunktion kommt es durch einen Phosphatstau zu einer Hyperphosphatämie und weiterhin zu einer Vitamin D - Stoffwechselstörung, da in den erkrankten Nieren kein Vitamin D mehr gebildet werden kann. Hyperphosphatämie und Vitamin D- Stoffwechselstörung bewirken neben einer eingeschränkten intestinalen Resorption von Calcium eine Parathormonresistenz des Skeletts. Die Folge dieser pathophysiologischen Veränderungen ist eine Hypokalzämie, die als chronischer Stimulus auf die Epithelkörperchen wirkt und zu einer vermehrten Sekretion von Parathormon führt (Binswanger et al., 1978, Ritz et al., 1978). Siehe Abbildung 1.
Der auf Osteomalazie beruhende sekundäre HPT erklärt sich durch das Vorliegen einer Hypokalzämie oder den Mangel an Vitamin D bzw. seiner Metaboliten (Binswanger et al., 1978). Der exogene Vitamin D- Mangel ist in der BRD sehr selten, er kommt nur bei extremer Mangelernährung im hohen Alter vor und wird gelegentlich bei Südländern, die in nördlichen Gegenden mit geringer Sonneneinstrahlung arbeiten, beobachtet. Häufiger ist der endogene Mangel an Vitamin D bei Malabsorptionssyndromen, in erster Linie bei Darmkrankheiten (Glutenenteropathie), selten aber auch nach Magenresektionen und bei Pankreasaffektionen. Vitamin D_3 wird dann nicht mehr resorbiert, die Darmschleimhaut verliert die Fähigkeit, das Trägerprotein CaBP

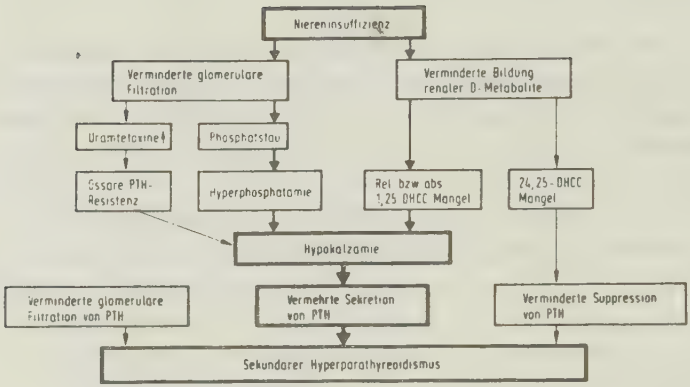


Abb.1 Pathogenese des sekundären Hyperparathyreoidismus bei Niereninsuffizienz (aus Fritsch/Geyer, HPT)

für Calcium zu bilden. Osteomalazien bei Leberaffektionen bzw. Niereninsuffizienz sind die Folge eines 25- Hydroxylase- Defekts bzw. 1,25-Hydroxylase- Defekts. Dies erklärt auch die osteomalazische Komponente der renalen Osteopathie beim sekundären HPT (Haas und Dambacher, 1982); die zweite Komponente ist die durch Parathormonwirkung am Knochen hervorgerufene Fibroosteoklasie. Die charakteristischen, röntgenologischen Veränderungen, die sich von denen des primären HPT nicht unterscheiden, sind bereits oben erwähnt worden.

Je nach Schweregrad umfaßt die renale Osteopathie lediglich laborchemische und histologische Veränderungen oder einen schwer röntgenologisch faßbaren Knochen- und Weichteilbefund, der mit erheblichen Schmerzen und einem Pruritus, als Folge der Erhöhung des Calcium-Phosphat-Produktes, einhergeht (Rothmund, 1975).

1.3.2. Diagnose

Die Diagnose erfolgt anhand der Krankenvorgeschichte, der labor-

chemischen Parameter und anhand der klassischen Knochenveränderungen. Die Aktivität der alkalischen Phosphatase, das Phosphat im Serum und das Serumparathormon sind erhöht, das Serum- Calcium ist meist normal und steigt nur an, wenn ein tertiärer HPT vorliegt. Alle harnpflichtigen Substanzen sind bei niereninsuffizienten Patienten erhöht und unterliegen den dialyseabhängigen Schwankungen. Röntgenaufnahmen der Hände, des Schädels, der Schultergelenke und des Kiefers in Mammographietechnik zeigen am besten die typischen Knochenveränderungen (Binswanger, 1975).

1.3.3 Therapie

Aus dem pathophysiologischen Verständnis heraus bietet sich als einzige Möglichkeit der Kausaltherapie die allogene Nierentransplantation zur Wiederherstellung einer weitgehend normalen Nierenfunktion an. Da jedoch nicht alle Patienten mit einem sekundären (renalen) HPT für die Transplantation in Frage kommen (Alter der Patienten, Vorerkrankungen, u.a.), und andererseits für die Transplantation geeignete Patienten einige Zeit hämodialysiert werden müssen bis eine geeignete Spenderniere gefunden ist, muß das Auftreten der renalen Osteopathie bereits im Frühstadium der Niereninsuffizienz durch geeignete, prophylaktische Maßnahmen verhindert werden.
Dazu kommen folgende Möglichkeiten in Frage:

- Hemmung der intestinalen Phosphatabsorption durch Aluminiumhydroxid
- Verminderung der Hypokalzämie durch die Gabe von Kalziumsalzen per os
- Gabe von Vitamin D
- bei hämodialysierten Patienten eine ausreichende Calciumkonzentration im Dialysat (3,5 mval/l und mehr), um die Gefahr einer negativen Calciumbilanz zu vermeiden (Ritz et al., 1978).

Die Notwendigkeit der operativen Revision der NSD ergibt sich nur bei etwa 3-5% aller Hämodialysepatienten und zwar in solchen Fällen, bei welchen die prophylaktisch medikamentöse Therapie keinen Erfolg gebracht hat (Ritz et al., 1978). Als Methode der Wahl erscheint die von Wells entwickelte totale Parathyreoidektomie mit Autotransplanta-

tion in die Vorderarmmuskulatur (Wells et al., 1974).

Die reparativen Überlegungen müssen sich dementsprechend an Korrekturmöglichkeiten der Fehlregulation orientieren und sind damit, von der Nierentransplantation abgesehen, überwiegend konservativ ausgerichtet. Die operative Korrektur der NSD hat demnach stark an Bedeutung eingebüßt; sie nimmt die Rolle einer "ultima ratio" bei irreversibler Epithelkörperchenhyperplasie ein, zu der es bei prophylaktischen Maßnahmen gar nicht mehr kommen dürfte (Klempa, 1981). Andere Vorgehensweisen wie die subtotale Parathyreoidektomie wurden wegen der erheblichen Komplikationsrate bei Zweiteingriffen (20% Recurrensläsionen) sowie des eventuell resultierenden Hypoparathyreoidismus zu Gunsten der totalen Parathyreoidektomie mit Autotransplantation verlassen (Spelsberg und Heberer, 1979).

1.4 Fragestellung und Ziel dieser Arbeit

1. Darstellung der Symptomatik beim primären und sekundären HPT anhand des Patientengutes der Chir. Univ.- Klinik Tübingen

2. Darstellung des unterschiedlichen Weges der Diagnosestellung beim primären und sekundären HPT und die sich daraus ergebende Problematik

3. Darstellung und Vergleich der einzelnen Maßnahmen zur präoperativen Lokalisationsdiagnostik und ihre Wertung anhand des Patientengutes der Chir. Univ.- Klinik Tübingen im Vergleich mit anderen Autoren

4. Analytische Betrachtung der operativen Vorgehensweisen mit Berücksichtigung des histologischen Befundes beim primären und sekundären HPT, ihre Auswirkung auf den postoperativen Verlauf wie Komplikationen, persistierender HPT, Rezidive, Diagnoseverwerfung und die sich daraus ergebenden Konsequenzen

5. Darlegung der intraoperativen Befunde und der daraus resultierenden Fragen an die Pathogenese, besonders beim sekundären HPT

2. Material und Methodik

In den Jahren 1960 bis März 1983 wurden in der Chir. Univ.- Klinik Tübingen insgesamt 80 Patienten wegen eines HPT aufgenommen. An 76 Patienten wurde eine operative Revision der Nebenschilddrüse vorgenommen. Die Verteilung der Operationen über die einzelnen Jahre zeigt Abbildung 2.

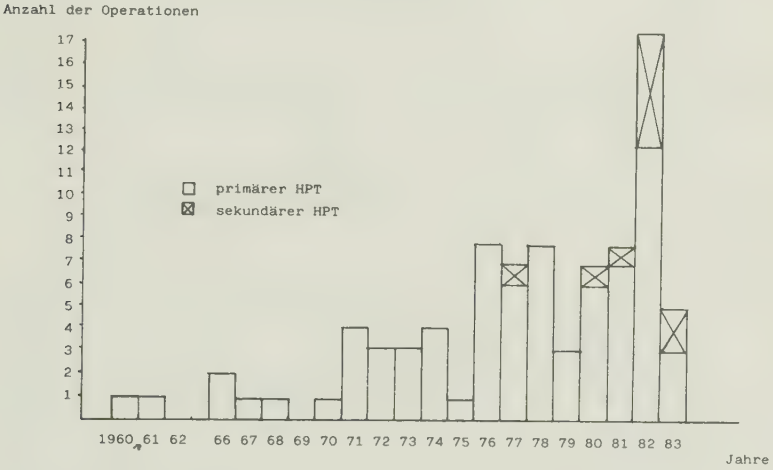


Abb.2 Jährliche Operationsfrequenz beim primären und sekundären Hyperparathyreoidismus an der Chir.Univ.-Klinik Tübingen

2.1 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus

Das Patientengut der Chir. Univ.- Klinik Tübingen umfaßt 67 Patienten, 47 weibliche und 20 männliche, von welchen in den Jahren 1960 bis einschließlich März 1983 65 Patienten einer Operation der Nebenschilddrüse unterzogen wurden.
Die Verfolgung der Krankheitsverläufe aller Patienten erfolgte präoperativ und unmittelbar postoperativ (bis ca. 7 Tage nach der Operation) anhand der Krankenunterlagen des Krankenblattarchives der Chir. Univ.- Klinik Tübingen. Die Krankenunterlagen enthielten die Anamnesen, die subjektiven Beschwerden, die präoperativen Untersuchungsbefunde, die zur Diagnose des primären HPT führten, sowie

Operationsberichte, histologische Untersuchungsbefunde des Resktionsmaterials und die unmittelbaren postoperativen Verläufe.
Die weiteren postoperativen Verläufe der Patienten mit klinischen Unresuchungsbefunden, wie besonders die Frage eines Rezidivs oder eines Persistieren des HPT, wurden den Krankenunterlagen der weiterbetreuenden Hausärzte entnommen (Abb. 3, Antwortbogen für den Hausarzt).

Antwortbogen primärer HPT

Name, Vorname : geb.

Hinweise/Anzeichen für ein Rezidiv des HPT :

nein ☐ ja ☐ wenn ja, welche :

Reoperation : nein ☐ ja ☐

Verhalten des Serum-Calcium/Phosphat-Spiegels postoperativ :

gemessene Calcium-Werte :
gemessene Phosphat-Werte:
gemessenes Parathormon :

Substitution von Calcium bzw. Gabe von AT 10 : nein ☐ ja ☐

Besserung der praeoperativ vorhandenen Symptome :

persistierende Symptome :

Andere Diagnosen :

Abb.3 Frage- bzw. Antwortbogen für die betreuenden Hausärzte der Patienten mit primärem HPT

2.1.1 Der Weg zur Diagnose

Ein primärer HPT wurde diagnostiziert, wenn klinische und biochemische Hinweise für eine übermäßige Ausschüttung von Parathormon mit Hyperkalzämie vorlagen, gleichzeitig keine andere Grundkrankheit, wie chronische Niereninsuffizienz oder Vitamin D- Mangel vorlag, die die Entwicklung eines sekundären HPT begünstigt, und differentialdiagnostisch andere Erkrankungen mit Hyperkalzämie ausgeschloßen wurden. Zur Sicherung der Diagnose eines primären HPT wurde ein erhöhter Serumparathormonwert, der mit dem C-terminalen Assay gemessen wurde, sowie entsprechende morphologische Veränderungen der Parathyreoideae (Adenom, Karzinom, primäre Hyperplasie) gefordert.

2.1.1.1 Laborchemische Untersuchungen und Hormonbestimmungen

Die wichtigsten Untersuchungen zur Erfassung der Funktion der Nebenschilddrüse sind die Bestimmung der Konzentration von Calcium und Parathormon im Serum. Die Beurteilung anderer Laborparameter (Calciumausscheidung im Urin, Serumphosphat, alkalische Phosphatase, Phosphatclearance, Hydroxyprolinausscheidung im Urin und nephrogenes c-AMP) bringen zusätzliche Informationen über das Ausmaß der Erkrankung und haben differentialdiagnostisch einen ausschließenden Charakter (Binswanger und Fischer, 1978).

a. Serumcalcium

Das Gesamtcalcium im Serum setzt sich aus 3 Anteilen zusammen:
Ein proteingebundener (mit Albumin), ein komplexgebundener und ein biologisch aktiver, ionisierter Anteil.
Meßtechnisch wird das Gesamtcalcium vollständig und exakt mittels Atomabsorptionsspektrophotometrie erfaßt; als weitere Meßmethoden, doch störanfälliger, bieten sich die titrimetrischen Verfahren mit EGTA oder EDTA, sowie die flammenphotometrische Bestimmung in der CaO- Bande bei 622 nm an (Rick, 1977).

Die Gesamtcalciumkonzentration ist eine der feinst regulierten Serumbestandteile. Der Normbereich liegt je nach verwendeter Bestimmungsmethode zwischen 4,4 mval/l und 5,25 bzw. 5,5 mval/l oder 8,8 und 11,o mg/100ml Serum. Eine Tagesvariation sowie jahreszeitliche Schankungen sind nicht beschrieben. Bei Männern finden sich leicht höhere Werte als bei Frauen (bei 500 Untersuchungen von De Torrente' lag der Mittelwert 0,19 mg/100ml bei Männern höher) (Binswanger und Fischer, 1978).
Die Bestimmung des Serumcalciums wurde bei allen Patienten präoperativ mehrmals, mindestens jedoch zweimal vorgenommen.

b. Calciumausscheidung im Urin

Die Bestimmung des Calciumgehalts im 24-Stunden-Sammelurin erfolgt nach einer mindestens 3-tägigen calciumarmen Diät (120 mg Calcium täglich) durch eine flammenphotometrische Bestimmung in der CaO-Bande bei 622 nm (Rick, 1977). Hierbei liegt der Normbereich zwischen 2,5 und 7,5 mval/24h bzw. 65 und 200 mg/24h (Normalwerttabelle Med. Univ.-Klinik Tübingen, 1978). Eine Bestimmung des Calciumgehalts im Urin wurde bei 35 Patienten durchgeführt.

c. Anorganisches Phosphat im Serum

Die Messung erfolgt nach der Methode von Fiske und Subarow unter Verwendung von Phosphormolybdat. Die Normalwerte der Phosphatkonzentation liegen zwischen 3,5 und 4,5 mg/100 ml bzw. bei 1,4 und 2,8 mval/l (Normalwerttabelle Med. Univ.-Klinik Tübingen, 1978).
Die Bestimmung des Serumphosphats wurde von allen Patienten mindestens einmal vorgenommen.

d. Aktivität der alkalischen Phosphatase

Die Bestimmung der Enzymaktivität erfolgt mit p-Nitrophenylphosphat als Substrat, das in p-Nitrophenol und Phosphorsäure gespalten wird. Diäthanolamin als Puffersubstanz aktiviert das Enzym. Die Zunahme der Extinktion bei 405 nm pro Zeiteinheit ist der Enzymaktivität in einem

weiten Bereich direkt proportional (Rick, 1977).
Die Normbereiche liegen bei Erwachsenen zwischen 40 und 190 IE/l; bei Kindern je nach Alter zwischen 110 und 720 IE/l (Normalwerttabelle Med. Univ.-Klinik Tübingen, 1978).
Die Bestimmung der Aktivität der alkalischen Phosphatase erfolgte in 49 Fällen.

e. Phosphat-Ausscheidung, Bestimmung des Phospatclearance und tubuläre Phosphatrückresorption (TRP)
Prinzip und Reagenzien siehe Bestimmung im Serum.
Die quantitative Erfassung der 24-Stunden-Ausscheidung des Phosphat allein ist für die Nebenschilddrüsendiagnostik kein brauchbarer Parameter, weil sie überwiegend durch die Größe der Phosphatzufuhr bestimmt wird. Die Beurteilung erfolgt deshalb mit Clearancemethoden welche es erlauben, die pathognostisch veränderte Dynamik des tubulären Phosphattransportes zu erfassen. Für alle Untersuchungen der Phosphatausscheidung soll der Explorant eine Diät, die nicht arm an Phosphat ist, zu sich nehmen (ca. 1000 bis 1500mg).
Die Bestimmung des Phosphatclearance wird in den Morgenstunden zwischen 8 und 10 Uhr durchgeführt, weil zu dieser Zeit die Phosphatclearance am niedrigsten ist und pathologisch gesteigerte Werte sich deshalb zu dieser Zeit am besten von der Norm unterscheiden lassen. Die Harnsammlung erfolgt in zwei 1-Stunden-Perioden (8-9 Uhr und 9-10 Uhr); um 9 Uhr wird Blut für die Bestimmung des Serumphosphat abgenommen. Die Berechnung der Phosphatclearance erfolgt nach der Formel: Up/Pp x V , wobei Up = Phosphor im Urin, mg%, Pp = Phosphor im Plasma, mg% und V = Harnfluß, ml/min.
Normalwerte: 5,4 bis 16,2 ml/min (Deutsch und Geyer, 1969).

Die TRP gibt jenen Prozentsatz der glomerulär filtrierten Phosphatmenge an, welcher tubulär rückresorbiert wird. Nach experimentellem Vorgehen am Probanden wie bei der Bestimmung des Phosphatclearance angegeben, errechnet man die Rückresorption nach der Formel :
TRP% = (1-Cp/Ckr) x 100 ; Ckr = Phosphatclearance, Cp = Kreatininclearance. Normalwert für TRP : 91,3 $\pm$ 6,6 %.

f. Hydroxyprolinausscheidung im 24-Stunden-Urin

Für die Bestimmung des Hydroxyprolins im 24-Stunden-Urin ist die Einhaltung einer hydroxyprolinfreien Kost notwendige Voraussetzung (Ziegler, 1978).
Die Sammlung des 24-Stunden-Urins nimmt man zur Vermeidung bakterieller Zersetzung unter Zusatz von Toluol vor. Die enzymatische Bestimmung erfolgt nach der modifizierten Methode nach Piez, wobei ein Enzymgemisch verwendet wird, das spezifisch die zyklische Iminosäure Hydroxyprolin in die stickstoffhaltigen Verbindungen Ammoniak (zu ca. 95 %) und Glutaminsäure überführt. Nach 30-minütiger Inkubationszeit bei 37 ° C wird mit einem Spektralphotometer bei 350 nm die Extinktion gemessen. Die Extinktionsdifferenz bei 350 nm ist der Hydroxyprolinmenge proportional. Die Gesamtmenge von Hydroxyprolin im 24-Stunden-Harn schwankt zwischen 10 und 28 mg/24 h (Normbereich) (Rosano, 1974).
An dem Patientengut der Chir. Univ.-Klinik Tübingen wurde die Hydroxyprolinausscheidung von 5 Patienten bestimmt.

g. Nephrogenes zyklisches AMP

Die Bestimmung des c-AMP im Harn erfolgt UV-photometrisch. Das Bestimmungsverfahren benützt das Hydrolysesystem nach Butcher. C-AMP wird durch die spezifische Phosphodiesterase gespalten, dieses durch die alkalische Phosphatase dephosphoriliert und das entstandene Adenosin durch Adenosindesaminase in Inosin überführt. Die Überführung von Adenosin in Inosin, gemessen an der Extinktionsabnahme bei 265 nm ist der c-AMP-Menge proportional. Der Normbereich im Harn beträgt 2-7 µmol/24 h (Michal und Bergmeyer, 1970).
Insgesamt wurde diese Methode bei 4 Patienten angewendet.

h. Serumparathormonbestimmung

Die Bestimmung von Parathormon im Serum sichert die Diagnose eines HPT. Die Bestimmung erfolgt mit einem Radioimmunoassay nach dem Prinzip von Arnaud und Mitarbeitern, wobei in einer Plasmaprobe eine Antigen-Antikörperreaktion abläuft. Das zu bestimmende Hormon konkurriert mit dem zugefügten, radioaktiv markiertem Hormon gleicher Art um die Bindungsplätze spezifischer Antikörper, die der Probe

in begrenzter Menge zugefügt werden. Solche Antikörper hat man in einem Tier durch Immunisierung mit dem gleichen Hormon erzeugt und aus seinem Blutserum als Antiserum gewonnen. Nach der Reaktion in der Plasmaprobe mißt man die Radioaktivität des entstandenen Antigen-Antikörper-Komplexes. Je weniger es radioaktiv-markiertes Hormon enthält, um so mehr "zu bestimmendes Hormon" war in der Plasmaprobe vorhanden. Der exakte Wert wird an einer Standard - Verdünnungskurve abgelesen (Arnaud et al., 1971).
Von 34 Patienten des Gesamtpatientengutes (primärer HPT) wurde das Parathormon im Serum mittels eines c-terminalen Assays bestimmt. Dazu wurde das Blutserum in eines von 2 Laboratorien gesandt (Labor der Med. Klinik der Universität Tübingen, Labor Dr. Seuffer).

2.1.1.2 Röntgenologische Veränderungen des Hyperparathyreoidismus

Die röntgenologische Beurteilung der anfänglich oft nur diskreten Umbauvorgänge beim HPT erfordert eine besondere detailreiche Wiedergabe der Knochenstruktur. Die gewünschte hohe Auflösung wird durch Verwendung fein zeichnender Film-Folienkombination bzw. folienloser Filme mit zusätzlicher Vergrößerung erreicht (Lechner et al., 1982). Röntgenaufnahmen beider Hände in Mammographietechnik erfolgten bei 27 Patienten, von 25 Patienten wurden Aufnahmen des Schädels in 2 Projektionen angefertigt und von 4 Patienten erfolgten Röntgenaufnahmen des Unterkiefers. In weiteren 29 Fällen wurden Aufnahmen von Becken, Extremitäten und Gelenken angefertigt. 8 Patienten wurden präoperativ keinerlei Röntgendiagnostik unterzogen.

2.1.1.3 Knochenbiopsie bei der Diagnosestellung des HPT

Aus Gründen des leichteren Zugangs unter geringen Auswirkungen auf die statische Funktion des Skeletts wird der Beckenkamm als Entnahmeort allgemein bevorzugt. Unter Lokalanästhesie werden etwa 5 cm dorsal der Spina iliaca anterior superior die Haut und das Periost inzidiert; dann wird mit einer elektrisch getriebenen Hohlfräse ein Knochenzylinder entnommen, der einen Durchmesser von 4 -6 mm besitzt und etwa 15 - 25 mm lang sein sollte. Mit der kürzlich auch für die Knochenbiopsieentnahme eingeführten Yamshidi-Nadel lassen sich aber mit einem doch deutlich

geringer belastenden Eingriff ausgezeichnete Biopsiezylinder gewinnen, allerdings sind dabei wegen eines geringeren Durchmessers (1,6 mm) die Möglichkeiten der technischen Aufarbeitung und der morphometrischen Strukturanalyse eingeschränkt (Plenk jr. et al., 1982). Nach Fixierung in Carnoy'scher Lösung, Schaffer'schem Gemisch oder in einem Formaldehyd-Methylalkohol-Gemisch erfolgt die Kunstharzeinbettung mit folgender Schnittherstellung und Färbung. Die histologischen Schnitte werden darauf nach folgenden Kriterien bewertet:

- Tunnelierung
- Markfibrose
- Faserknochenbildung

Von 6 Patienten wurde eine Beckenkammbiopsie entnommen und zur Begutachtung an das pathologische Institut der Universität Hamburg (Prof. Seifert) und an das pathologische Institut der Universität Zürich (Prof. Ühlinger). gesandt.

2.1.2 Präoperative Lokalisationsdiagnostik

Als relativ grobe Maßnahme kommt hier die Palpation des Halses mit Bevorzugung der Schilddrüsenregion zur Anwendung, die an allen 67 Patienten vor der Operation durchgeführt wurde.
Als weitere Möglichkeit wurde die Kontrastmitteldarstellung des Ösophagus an 9 Patienten durchgeführt, die im positiven Falle eine Vorwölbung der Wandung des Ösophagus durch ein vergrößertes Epk erkennen ließe.
Seldinger gelang es 1953 zum ersten Male ein Nebenschilddrüsenanadenom (aus Günther, 1978) arteriographisch nachzuweisen.
Über einen transfemoralen Zugang wird eine möglichst selektive Kontrastmittelinjektion in den Truncus thyreocervicalis oder in die A. thyreoidea inf. vorgenommen. Kommt es dabei nicht zu einer Darstellung eines vergrößerten Epk, wird die A. thyreoidea sup. beidseits sondiert; ebenso ist die atypische Versorgung über die A. thoracica interna zu erwägen. Dabei kann es im Arteriogramm zu folgenden Veränderungen kommen:

1. Verlagerung und Aufweitung des Verlaufs der A. thyreoidea inf. und ihrer Äste
2. Kaliberzunahme der A. thyreoidea inf.
3. Umschriebene Hypervaskularisation
4. Kontrastmittelanfärbung des Parenchyms

5. Frühe Venenfüllung durch arteriovenöse Shunts

Eine diffuse Epithelkörperchenhyperplasie läßt sich arteriographisch nicht darstellen (Günther, 1978).
An unserem Patientengut wurde diese Methode bei 3 Patienten durchgeführt.
Die szintigraphische Darstellung vergrößerter Epk wird mit Hilfe von Selen-Methionin versucht. Diese markierte Aminosäure lagert sich in Organe mit gesteigertem Eiweißumsatz ein, so daß in günstigen Fällen nach Suppression der Schilddrüse als überlagerndes Organ mit 100 µg Trijodthyronin für 6 Tage und calciumarme Diät zur Stimulierung der NSD ein vergrößertes Epk gesehen werden kann. Substernal gelegene vergrößerte Epk entziehen sich der Darstellung infolge der Anreicherung des Isotops im Knochenmark (Ziegler, 1978, Höfer und Weissel, 1982). Diese Möglichkeit der Lokalisationsdiagnostik wurde bei 9 der 67 Patienten wahrgenommen.
Eine zunehmende Beachtung in der präoperativen Lokalisationsdiagnostik wird der Sonographie geschenkt. Ihr Vorteil liegt in der fehlenden Strahlenbelastung und der einfachen Anwendbarkeit. Die Kenntnis der normalen Lage und die sichere sonographische Differenzierung anatomischer Leitstrukturen des Halses wie Schilddrüse, Trachea, V. jugularis int., A. carotis communis zu. a. sind unbedingte Voraussetzungen für das Auffinden von Adenomen (Imhof et al., 1982).
Die Untersuchung der Patienten erfolgt in Rückenlage mit überstrecktem Hals, wobei Longitudinal- und Transversalschnitte mit einem Abstand von 5 mm angefertigt wurden (Barraclough et al., 1981). Diese Methode wurde an unserem Patientengut 4 mal angewendet.

Eine zweite nicht-invasive Methode ist die erst in den letzten Jahren in die klinische Routinediagnostik eingeführte Computertomographie (CT). Voraussetzung ist allerdings, daß ein darstellbarer Gewebsdichteunterschied zur Umgebung besteht bzw. eine Verlagerung oder Eindellung von normalem anatomischen Strukturen nachweisbar ist.
Die Untersuchung erfolgt in Rückenlage bei überstrecktem Hals; untersucht wird unter Einschluß des oberen vorderen Mediastinums kontinuierlich die Region zwischen der Höhe der Trachealbifurkation und des Kehlkopfes (Imhof et al., 1982). Durch diese Methode konnten in unse-

rem Patientengut in 3 Fällen bei 18 Patienten ein pathologisch vergrößertes Epk nachgewiesen werden.

Die Methode mit der in der Literatur angegebenen höchsten Erfolgsrate (80%) ist die selektive Parathormonbestimmung im Halsvenenblut. Nach Punktion der Vena femoralis wird ein Universalkatheter Ch. 7 eingeführt und bis in die V. jugularis interna vorgeschoben. Schwierigkeiten können beim Passieren der an den Einmündungsstellen der V. jugularis interna vorhandenen Venenklappen entstehen, die gelegentlich ein Vorschieben des Katheters unmöglich machen. Nach Einführen der Katheterspitze in die Einmündungsstelle einer Schilddrüsenvene werden je nach Kaliber der Vene 15 - 30 ml Angiografin (65%-ig) mit Druck injeziert, so daß 8 ml/sec. einfließen. Gleichzeitig werden 4 - 5 Filme in Sekundenabstand belichtet. Nach diesem Phlebogramm werden die einzelnen Venen sondiert und jeweils 10 ml Blut für den PTH-RIA (N-terminal) entnommen. Die Blutentnahmestellen werden auf dem Phlebogramm mit der Ziffer der entsprechenden Blutprobe gekennzeichnet. 10 - 16 Blutproben aus den Vv. thyreoideae, den Vv. jugulares int., den Vv. brachiocephalicae und der V. cava sup. und inf. werden entnommen. Die Untersuchungszeit beträgt 1 - 2 Stunden. Die Dauer der Durchleuchtungszeit erreicht fast 30 Minuten (Bressel et al., 1978). Diese Methode wurde seit 1979 an 15 Patienten durchgeführt.

Zur präoperativen bzw. intraoperativen Lokalisationsdiagnostik wird noch die intravenöse Gabe von Toluidin- bzw. Methylenblau 30 Minuten vor Operationsbeginn gezählt, woraus sich im positiven Fall eine bevorzugte Blaufärbung des Nebenschilddrüsengewebes ergibt. Sie erleichtert damit dem Operateur die intraoperative Identifikation der Epk. An der Chir. Univ.-Klinik Tübingen wurde in den Jahren 1974-77 an 8 Patienten eine intravenöse Applikation dieser Farbstoffe vorgenommen.

2.1.3 Therapie

Das Mittel der Wahl zur causalen Therapie des primären HPT ist die Entfernung der in Überfunktion befindlichen Drüsen bzw. Tumoren. Präoperativ ist je nach Serumcalciumwert eine symptomatische Calciumsenkung wünschenswert, die besonders bei der hyperkalzämischen Krise durchgeführt werden sollte.

2.1.3.1 Allgemeine Regeln für das operative Vorgehen

1. Auch wenn zu Beginn der Exploration ein Adenom der NSD gefunden wird, darf der Eingriff nicht als erfolgreich betrachtet und abgebrochen werden, sondern es müssen alle Epk dargestellt werden, um ein zweites Adenom oder eine primäre Hyperplasie auszuschließen. Man hat sich aber grundsätzlich am Mehrdrüsenbefall zu orientieren. In der Schnellschnittdiagnostik ist die Unterscheidung der Adenome und der Hyperplasie schwierig, wenn nicht gar unmöglich (Schwaiger, 1967, Klempa, 1981).
2. Normale bzw. makroskopisch normal erscheinende Epk dürfen nie entfernt werden, allenfalls kann aus einem Epk eine kleine Probeexcision entnommen werden. Als weitere Erkennungshilfe bietet sich das sog. Blush-Phänomen an: Bei Massage durch einen Tupfer zeichnet sich die Epithelkörperchenregion gegenüber Fett oder anderem Gewebe durch eine samtartige Rotfärbung ab (Spelsberg, 1979).
3. Bei primärer Hyperplasie sowie im Zweifelsfall einer primären Hyperplasie wird die totale Parathyreoidektomie mit autologer Epithelkörperchentransplantation in den Unterarm oder als Alternative die subtotale Parathyreoidektomie durchgeführt (Schwaiger, 1967, Spelsberg, 1979, Wells et al., 1975). Die Erklärung der totalen Parathyreoidektomie mit Autotransplantation erfolgt in 2.2.2.
4. Exstirpierte Knoten und Gewebe müssen, auch wenn die Diagnose noch so sicher erscheint, intraoperativ der histologischen Schnellschnittuntersuchung zugeführt werden. Es ist oft unmöglich, kleine Schilddrüsenadenome, die isoliert von der Schilddrüse liegen können, makroskopisch vom NSD-Adenom sicher zu unterscheiden. Die Operation darf aber nicht beendet werden, bevor der eindeutige histologische Befund vorliegt (Schwaiger, 1967).
5. Die transcervicale Thymektomie ist Bestandteil der Routineoperation (Klempa, 1981).
6. Die Indikation zur Sternotomie sollte zurückhaltend gestellt werden, da Epithelkörperchentumoren im Mediastinum außerhalb des Thymus extrem selten sind, und diese selbst bei sehr tiefer Lokalisation im Mediastinum transcervical erfaßbar sind (Klempa, 1981).

2.1.4. Pathohistologie

Die histologische Begutachtung des Resektionsmaterials sowie die Schnellschnittdiagnostik wurde vom pathologischen Institut der Universität Tübingen (Direktor: Prof. Dr. Bohle) vorgenommen. Die histologische Klassifikation erfolgte anhand aufgeführter Kriterien.

2.1.4.1 Hauptzellhyperplasie

Das Epithelkörperchen ist 4 - 5-fach vergrößert mit gleichmäßigem Zellbild, aber mit größeren Kernen als das normale Epk, wobei die Kernplasmarelation normal ist. Kern und Plasma haben also gleichmäßig an Volumen zugenommen. Das Einzelzellvolumen nimmt von 300 - 400 μm^3 bei normalen Zellen auf 500 - 700 μm^3 zu; die Kernvolumina von 70 - 90 μm^3 auf 100 - 130 μm^3. Der kapillarenführende Stromaanteil ist verringert, ebenso wie das Fettgewebe zwischen den Epithelien; dagegen finden sich zwischen den Epithelien zahlreiche Spalträume, die mit dem perikapillären Raum in Verbindung stehen und ein zart granuläres Material enthalten.
Ultrastrukturell fällt eine starke Vermehrung verschiedener intracytoplasmatischer Zellorganellen auf, die die Zeichen hoher funktioneller Aktivität demonstrieren: Vergrößerte Golgi-Felder, ein verlängertes endoplasmatisches Reticulum, zahlreiche Mitochondrien und vermehrte Sekretgranula. Die Zellmembran ist stark aufgefaltet. Man unterscheidet je nach Größe der Einzelzellen und Anfärbbarkeit des Cytoplasmas zwischen Hauptzellhyperplasien und Hyperplasien wasserheller Zellen (Klempa, 1981, Eger, 1967)

2.1.4.2 Adenome der Nebenschilddrüse

Auch sie zeigen die oben beschriebenen Kriterien der Aktivitätssteigerung, die eine ultrastrukturelle Differenzierung zur Abgrenzung von Hyperplasien nicht gestattet. Adenome weisen aber eine größere Kernvariabilität auf, die Kernplasmarelation ist zugunsten der Kerne verschoben und im Zentrum eines Adenoms lassen sich schon lichtmikroskopisch regressive Veränderungen nachweisen. Weiterhin spricht eine solitäre Vergrößerung einer NSD für ein Adenom bei unauffälligem

Befund der übrigen Epithelkörperchen (Altenähr, 1978, Eger, 1967). Neben Hauptzellen enthalten die meisten Adenome in unterschiedlicher Zahl auch oxyphile Zellen. Mitosen lassen sich niemals nachweisen. Eine typische Struktur für NSD-Adenome, die allerdings nur in manchen Adenomen nachzuweisen sind, sind die annulierten Lamellen. Dabei handelt es sich um spaltförmige Hohlräume, die zwischen den Schläuchen des eingentlichen rauhen endoplasmatischen Reticulums liegen und eine typische Gliederkettenstruktur aufweisen. Das Stroma ist sehr spärlich entwickelt, gefäßreich und enthält nur hin und wieder einzelne Fettzellen sowie manchmal auch Makrophagen (Krisch et al., 1982).

Je nach dominierendem Zelltyp unterscheidet man Hauptzelladenome, gemischte Adenome und oxyphile Adenome. Während Hauptzell- und gemischte Adenome eine endokrine Aktivität zeigen, werden die oxyphilen Adenome als funktionell inaktiv angesehen. Allen gemeinsam ist jedoch die zarte Bindegewebskapsel, die die Adenome gegen den außen aufliegenden Saum normalen NSD-Gewebes abgrenzt.

2.1.4.3 Das Nebenschilddrüsen-Karzinom

Das lichtmikroskopische Bild ist ähnlich dem des Nebenschilddrüsenadenoms: Die einzelnen Tumorzellen sind etwas größer als normale Hauptzellen und besitzen ein wechselnd anfärbbares, manchmal auch breites und eosinophiles, gut abgrenzbares Zytoplasma. Ein monomorphes Zellbild ist im Gegensatz zum Adenom mit seiner ausgeprägten Anisozytose charakteristisch. Mitosen sind häufig. Die Zellkerne sind hyperchromatisch und besitzen einen prominenten, zentralen Nucleolus. Elektronenmikroskopisch zeigen die Tumorzellen morphologische Anhaltspunkte einer gesteigerten hormonellen Aktivität mit kräftig entwickeltem endoplasmatischem Reticulum, manchmal irregulär geformte Golgi-Apparate sowie zahlreiche sekretorische Granula.
Das Tumorstroma wird meist aus relativ breitem kollagenen Banden gebildet, das einzelne Kapillaren jedoch praktisch kein Fett enthält (Krisch et al., 1982, Klempa, 1981).
Zum NSD-Adenom zeigen sich weiterhin folgende grundsätzliche Unterschiede:
- invasives Tumorwachstum mit Infiltration in die Bindegewebskapsel,

in das umgebende Bindegewebe oder Muskulatur oder Gefäßeinbrüche;
- Nachweis von Mitosen;
- Metastasen in regionalen Lymphknoten, Lunge und andere Organe.

2.2 Patienten mit sekundärem HPT

Das Patientengut der Chir. Uni.-Klinik Tübingen umfaßt 13 Patienten, 5 weibliche und 8 männliche, von welchen in den Jahren 1966 - einschließlich März 1983 11 Patienten einer Operation der Nebenschilddrüse unterzogen wurden.
Die Verfolgung der Krankheitsverläufe aller Patienten erfolgte präoperativ und unmittelbar postoperativ (bis 7 Tage nach der Operation) anhand der Krankenunterlagen des Krankenblattarchives der Chir. Universitätsklinik Tübingen. Die Krankenunterlagen enthielten Angaben zur Krankenanamnese (hier besonders die Grundkrankheit, die für die Entwicklung des sekundären HPT verantwortlich war), die subjektiven Beschwerden, die präoperativen Untersuchungsbefunde des Resektionsmaterials und des für die Autotransplantation verwendeten Gewebes und die unmittelbaren postoperativen Verläufe. Die weitere postoperative Überwachung vollzog sich, da ein Teil der Patienten dialysepflichtig ist, bzw. wegen allogener Nierentransplantation regelmäßig kontrolliert wird, sehr engmaschig.

2.2.1 Der Weg zur Diagnose

Im Gegensatz zum primären HPT, bei dem die Diagnose rein zufällig oder z. B. erst nach jahrelangen Verläufen mit rezidivierender Nephrolithiasis gestellt worden ist, kommt es im Stadium der chron. Niereninsuffizienz über den in 1 beschriebenen Pathomechanismus zur Entwicklung eines sekundären HPT, der aber nicht als endokrine Abnormität gesehen werden darf, sondern lediglich eine Adaptation dieses Hormonsystems an einen pathologisch veränderten Hormonzustand anderer Organe, das heißt im wesentlichen und in unserem Patientengut ausschließlich der Nieren, darstellt. Mit zunehmender Beanspruchung dieser adaptiven Kapazität des Systems durch zunehmenden Filtrationsausfall der Niere kommt es zur klinischen Manifestation des Hyperparathyreoidismus (HPT) und zuletzt auch zur Dekompensation am Skelettsystem (Klempa, 1981, Ritz et al., 1978).

Die präoperativen Untersuchungen bestanden aus einer sehr ausgiebigen, radiologischen Diagnostik mit Aufnahmen des gesamten Skelettsystems bei allen Patienten, einer laborchemischen Diagnostik mit Bestimmung von Calcium, der harnpflichtigen Substanzen und der Elektrolyte bei allen Patienten sowie die Bestimmung des Parathormons bei 9 Patienten und eine knochenbioptische Untersuchung von 4 Patienten, die im Pathologischen Institut der Universität Hamburg (Direktor: Prof. Dr. Seifert) erfolgte.
Eine Gegenüberstellung der Häufigkeiten radiologischer Befunde beim primären und sekundären HPT zeigt Tab. 1.

Tab. 1 **Unterschiedliche Häufigkeit verschiedener Röntgensymptome beim primären HPT und renaler Osteopathie (aus Fritsch/Geyer (Hrsg.) Hyperparathyreoidismus)**

	primärer HPT	renale Osteopathie
Zysten	+++	+
Sklerosen	+	++
Weichteilverkalkungen	+	+++
Arterienverkalkungen	+	+++
Chondrocalcinosen	+++	+
Osteomalazie	-	+++

2.2.2 Operative Therapie des sekundären HPT

An der Chir. Univ.-Klinik Tübingen wurden 2 unterschiedliche operative Vorgehensweisen durchgeführt. Bei 4 Patienten bestimmte der intraoperative Befund sowie die Sorgfalt der Präparation die Ausdehnung der Resektion von Nebenschilddrüsengewebe, die damit dem operativen Vorgehen des primären HPT entsprach.
Bei 7 Patienten wurde von 1980 bis März 1983 die totale Parathyreoidektomie mit Autotransplantation durchgeführt, die Wells entwickelte und im Jahre 1975 zum ersten Male anwendete: Nach Entfernung aller

4 Epithelkörperchen und histologischer Schnellschnittdiagnostik wird das NSD-Gewebe sorgfältig von Fett und anhängendem Bindegewebe befreit und in eisgekühlte (4°C), sterile Ringerlösung gegeben. Die Schnellschnittdiagnostik dient zum einen, die Epithelkörperchen als solche zu identifizieren, zum anderen unter Berücksichtigung des makroskopischen Bildes das geeignete Epithelkörperchen zur Autotransplantation auszuwählen.
Nach Verschluß der Halswunde wird ein etwa 5 cm x 5 cm großes Areal des M. brachioradialis eines Armes freigelegt. Bevorzugt wird der Arm der ohne Shunt ist. Aus dem ausgewählten Epithelkörperchen, welches in der 4°C kalten Ringer-Lösung inzwischen an Konsistenz zugenommen hat, werden 20 - 25 1 mm^3 große Gewebsstückchen mit einer Rasierklinge zurecht geschnitten. Unter strengen sterilen Bedingungen und Anwendung mikrochirurgischer Techniken werden die einzelnen Parathyreoideateilchen jeweils in ein 4 - 6 mm tiefes Muskelbett, welches stumpf eröffnet wird, eingesetzt. Die entstandene Lücke zwischen den Muskelfasern wird mit einer Naht aus nicht resorbierbarem Material verschlossen (5-0 Mersilene). Diese Naht verhindert das Herausgleiten des implantierten Gewebes und dient zu dessen Makierung (Wells et al., 1975).

2.2.3 Pathohistologie

Sämtliche histologische Untersuchungen sowie die Schnellschnittdiagnostik des resezierten und biopsierten Materials wurden im Path. Institut der Universität Tübingen (Direktor: Prof. Dr. Bohle) durchgeführt.
Die morphologischen Nebenschilddrüsenveränderungen entsprechen einer zuerst diffusen, später auch knotigen Vermehrung der Epithelkörperchenparenchymzellen. Makroskopisch sind die Epithelkörperchen demnach leicht bis deutlich, manchmal knotig vergrößert (= noduläre Hauptzellenhyperplasie). Die Schnittfläche ist rötlich braun. Kleine Zysten, die von klarer Flüssigkeit erfüllt sind, kommen vor.
Die Parenchymzellen entsprechen zum ganz überwiegenden Teil hormonell aktiven Hauptzellen. Die einzelne Zelle unterscheidet sich allerdings weder licht-, noch elektronenmikroshopisch von einer Hauptzelle eines normalen Epk in der aktiven Phase oder von einer Adenomzelle. Besonders häufig kommen oxyphile Übergangszellen, daneben auch

einzelne reife oxyphile Zellen vor.
Die Parenchymzellen sind in Strängen, manchmal in kleinen Haufen mit angedeuteter follikulärer Struktur angeordnet. Häufig werden unterschiedlich große, jedoch nicht abgekapselte Knoten ausgebildet.
Der Fettgehalt des Stromas ist im Vergleich zum normalen Epk des Erwachsenen wesentlich reduziert und insbesondere bei knotig hyperplastischen Veränderungen innerhalb eines Epk ungleichförmig (Krisch et al., 1982).

3. Ergebnisse

- Primärer Hyperparathyreoidismus -

3.1 Geschlechts- und Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Unter den 67 Patienten fanden sich 47 Frauen (70,1 %) und 20 Männer (29,9 %), also mehr als doppelt soviele Frauen wie Männer. Während das Geschlechtsverhältnis in den ersten beiden Dekaden ausgeglichen war, änderte sich dies ab der 3. Lebensdekade deutlich zugunsten der Frauen. Die Altersverteilung für Frauen und Männer zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist in Abb. 4 dargestellt, woraus ersichtlich wird, daß nach dem 40. Lebensjahr diese Erkrankung häufiger auftrat als vorher.
Bei den weiblichen Patienten erkennt man eine nahezu stetige Zunahme der Erkrankungsfälle bis zur 5. Lebensdekade, um danach wieder konstant abzufallen; bei den männlichen Patienten, imponieren 2 deutliche Häufigkeitsgipfel, einmal zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr und einen späteren Gipfel in der 6. Lebensdekade.

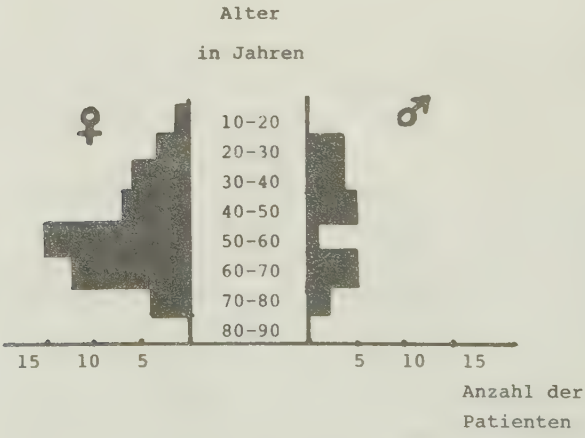


Abb. 4 Altersverteilung der 67 Patienten mit Verdacht auf primären HPT zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Daß der primäre HPT bei Jugendlichen selten vorkommt, belegt die einzige Patientin im Alter unter 20 Jahren.
Bei den Frauen waren 31 Patientinnen über 50 Jahre gegenüber 16 unter 50 Jahren. Das durchschnittliche Alter für Frauen betrug 52,9 Jahre. Bei den Männern dagegen waren bedeutend mehr Patienten jünger als 50 Jahre, nämlich 12 gegenüber 8 Patienten über 50 Jahre.

3.2 Alter zum Zeitpunkt des Auftretens von Symptomen

Aufgrund der anamnestischen Angaben wurde versucht, das erstmalige Auftreten von Krankheitssymptomen, die im Zusammenhang mit einer Überaktivität der Parathyreoidea gebracht werden konnte, auf 1 Jahr genau festzulegen. Als Grundlage dafür dienten einerseits die Angaben der Patienten sowie die Untersuchungsbefunde in den Krankenunterlagen. Obwohl zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung im Maximum bis zu 20 Jahren vergingen, aber auch nur wenige Tage vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung benötigt wurden, hielt sich die Verschiebung zugunsten der jüngeren Altersgruppen, im Vergleich mit der Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, in Grenzen. In Abb. 5 ist die Altersverteilung in Bezug auf das erstmalige Auftreten von Symptomen dargestellt. Bei den Frauen wird ein nahezu ausgeglichenes Verhältnis immer noch nicht erreicht, 20 Frauen befanden sich unter 50 Jahren, 27 Frauen über 50 Jahren; bei den Männern fand sich eine kaum spürbare Verschiebung im Vergleich zu Abb. 4.

3.3 Symptome und klinische Befunde

3.3.1 Initiale Hauptbeschwerden

Hier wird versucht darzustellen, welche initiale Beschwerden der Patienten in erster Linie Anlaß waren, zu einer ärztlichen Unter-

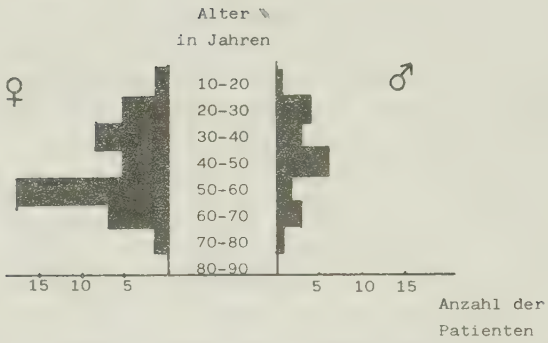


Abb. 5 Altersverteilung der 67 Patienten mit Verdacht auf primären HPT zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Symptome

suchung, unabhängig von übrigen anamnestischen Angaben oder Befunden. Bei 22 (13 Frauen, 9 Männer) von 67 Patienten (32,8 %) lag die klassische Primärmanifestation in Form von Nierensteinkoliken vor. 6 (4 Frauen, 2 Männer) oder 8,9 % des Gesamtpatientengutes klagten primär über lokale oder diffuse Skelettschmerzen. Bei den restlichen 39 Patienten wurde ein primärer HPT festgestellt, ohne daß eines der beiden klassischen Hauptsymptome (Nierensteine oder Skelettschmerzen) vorhanden waren. Bei 21 dieser 39 Patienten wurde die Diagnose rein zufällig im Rahmen einer Hypertonieabklärung bzw. einer ambulanten oder stationären Durchuntersuchung gestellt.
18 Patienten zeigten das typische hyperkalzämische Syndrom. (Tab. 2).

3.3.2 Renale Symptome und radiologische Befunde

Ein initiales Hauptbeschwerdebild mit Nierensteinkoliken fand sich bei 22 Patienten. 32 Patienten hatten in Bezug auf Nephrolithiasis eine positive Anamnese, in 4 Fällen kombiniert mit Harnleitersteinen;

19 Patienten litten unter rezidivierender Nephrolithiasis und 5 Patienten wiesen in ihrer Anamnese nur Harnleitersteine auf. Insgesamt kam es somit bei 37 Patienten zu einer Manifestation an den ableitenden Harnwegen. Bei 9 Patienten wurde schon nach dem ersten Steinabgang die Diagnose eines primären HPT in Erwägung gezogen und durch entsprechende Untersuchungen bestätigt.

Tab. 2 **Klinische Leitsymptome bei 67 Patienten mit Verdacht auf primären HPT**

	♂	♀	gesamt
Nierensteinkoliken	9	13	22
Skelettschmerzen, diffus oder lokal	2	4	6
Hypercalcämiesyndrom	4	14	18
zufällig	5	12	17
Hypertonieabklärung	-	4	4
Total	20	47	67

Die präoperativen radiologischen Untersuchungen der Nieren (Tab. 3) ergab bei 15 Patienten einseitige Nierensteine, in einem Fall wurde in beiden Nieren Konkremente nachgewiesen. Ebenso wurden bei 3 Patienten Harnleitersteine nachgewiesen. Eine Nephrokalzinose beidseits fand sich bei 6 Patienten, einseitig bei 3 Patienten. Als Zusatzbefund wurde bei einem Patienten eine Zystenniere nachgewiesen. Bei 18 der 37 Patienten mit Nephrourolithiasis in der Anamnese konnten zum Zeitpunkt der präoperativen Untersuchung keine Konkremente nachgewiesen werden.

Tab. 3 Radiologische Befunde der Patienten mit Nephrourolithiasis

Nephrolithiasis einseitig	15
Nephrolithiasis beidseitig	1
Harnleiterstein	3
Keine Konkremente	18
gesamt	37

Zusätzliche Befunde:

Nephrocalcinose beidseitig	6
Nephrocalcinose einseitig	3
Cystenniere	1

3.3.3 Ossäre Symptome und radiologische Befunde

Bei 6 Patienten wurde ein primärer HPT aufgrund von Skelettbeschwerden festgestellt. Diffuse, uncharakteristische, vorwiegend in Wirbelsäule und Oberschenkel lokalisierte Schmerzen wurden von 2 Patienten angegeben. 4 Patienten gaben lokalisierte Knochenschmerzen an, die in jeweils 2 Fällen Knie und Oberschenkel betrafen.
Weitere 2 Patienten gaben lokalisierte Knochenschmerzen an, die in einem Fall durch eine pathologische Fraktur des rechten, distalen Radius, in dem anderen Fall durch eine ausgeprägte Zyste rechts fronto-parietal hervorgerufen wurde.
Zusätzlich zu den 8 Patienten mit primärer ossärer Manifestation fanden sich noch weitere 4 Patienten, bei denen typische radiologische Knochenveränderungen gefunden wurden, ohne entsprechende subjektive Skelettbeschwerden. Bei ihnen standen in einem Fall die rezidivierende Nephrolithiasis, bei 2 Patienten das hyperkalzämische Syndrom im Vordergrund, und in einem Fall wurde der primäre HPT zufällig im Rahmen einer Hypertonieabklärung entdeckt.

Tab. 4 Symptome bei Patienten mit radiologisch nachgewiesenen Knochenveränderungen

	Anzahl der Patienten	
diffuse Knochenschmerzen	2	
lokalisierte Knochenschmerzen	6	
Zysten		1
pathologische Frakturen		1
Knieschmerzen		2
Oberschenkelschmerzen		2
Keine Skelettschmerzen	4	

Die radiologischen Befunde der 12 Patienten mit eindeutigem Knochenbefall sind in Tab. 5 zusammengefaßt. Der häufigste Befund einer radiologisch festgestellten Osteoporose lag bei 7 Patienten vor, davon zeigten 3 noch zusätzlich subperiostale Resorptionszonen an den Mittelphalangen II-IV, sowie ein Patient multiple Zysten. Die für den primären HPT typische osteoklastische Aufsplittung der Kortikalis zeigten 3 Patienten kombiniert mit subperiostalen Resorptionszonen an den Fingern und Akroosteolysen. Bei 2 Patienten wurden multiple Zysten nachgewiesen, die in einem Fall zur pathologischen Fraktur des Radius geführt hatte.

Tab. 5 Radiologische Befunde bei 12 Patienten mit primärem HPT und ossärer Beteiligung

	Anzahl der Patienten
generalisierte Demineralisation	7
Multiple Zysten	3
Osteoklasie	3
Akroosteolysen, subperiostale Resorptionszonen	6
Spontanfraktur	1

3.3.4 Gastrointestinale Symptome und klinischer Untersuchungsbefund

7 der 67 Patienten gaben uncharakteristische Oberbauchbeschwerden an, die sich vom postprandialen Völlegefühl bis zum sogenannten Ulkusschmerz erstreckten. 6 der 67 Patienten hatten in der Anamnese ein radiologisch gesichertes Ulkus ventriculi/duodeni, eines davon konnte in der präoperativen Untersuchung nachgewiesen werden.
Eine klinisch und biochemisch objektivierte akute Pankreatitis im Zusammenhang mit dem primären HPT trat im gesamten Krankengut 3 mal auf, 1 Patient bot das Bild einer chronischen Pankreatitis eine positive Anamnese, Gallensteine konnten präoperativ noch in 3 Fällen nachgewiesen werden. Auffallend häufig ist das Symptom der Inappetenz mit konsekutiver Gewichtsabnahme. So gaben 14 der 67 Patienten eine Appetitlosigkeit an, die bei 9 Patienten zu erheblichen Gewichtsabnahmen führten (zwischen 3 - 10 kg in 6 Monaten).

3.3.5 Metabolische Hyperkalzämie-Symptome

Bei 22 der 67 Patienten wurde aufgrund der allgemeinen Auswirkungen der Hyperkalzämie auf den Organismus schließlich die Diagnose primärer HPT gestellt. Muskelschwäche, Apathie, Polyurie/-dipsie, Inappetenz und Gewichtsverlust mit psychischen Veränderungen wie depressiver Verstimmung oder Antriebslosigkeit standen bei diesen Patienten im Vordergrund. Die Verteilung im einzelnen zeigt Tab. 6.

Tab. 6 Psychisch-neurologische Symptome bei 22 Patienten mit Verdacht auf primären HPT

	Anzahl der Patienten
Muskelschwäche	3
Apathie	4
Inappetenz	13
Antriebslosigkeit	8
Verwirrtheit	2
depressive Verstimmung	5
Müdigkeit, Somnolenz	18
Polyurie/-dipsie	13
Gewichtsabnahme	7

Bei den weiteren diagnostischen Abklärungen konnten bei 5 Patienten subperiostale Resorptionszonen der Phalangen, sowie Akroosteolysen nachgewiesen werden. Ein Patient zeigte die klinischen Zeichen eines akuten Schubs einer chronischen Pankreatitis. 2 Patienten besaßen stumme Nierensteine und 1 Patientin litt unter einer Galaktorrhoe bei Hyperprolaktinämie. Bei den restlichen 14 Patienten konnte keine Organmanifestation nachgewiesen werden, es handelt sich demnach um die metabolische Form des primären HPT.

3.3.6 Zusätzliche Befunde

Hypertonie - Eine Hypertonie mit diastolischen Blutdruckwerten von 95mm Hg und darüber, sowie systolische Blutdruckwerte von mindestens 150mm Hg lag bei 17 Patienten (25,4 %) vor. Bei einer Patientin war die Feststellung der Hypertonie Anlaß zur Entdeckung des primären HPT. 12 Patienten hatten zum präoperativen Untersuchungszeitpunkt eine normale Nierenfunktion, bei 5 Patienten war sie eingeschränkt (Kreatinin zwischen 1,4 - 1,8 mg%), die sich in 2 Fällen postoperativ besserte, in 3 Fällen blieb sie unverändert eingeschränkt. Postoperativ trat bei 5 Patienten eine deutliche Besserung der Blutdruckverhältnisse ein, die in 2 Fällen zur Normalisierung des Blutdruckes führte. 12 Patienten zeigten nach der erfolgreichen Revision der NSD nach wie vor erhöhte Blutdruckwerte.

Nierenfunktion - Bei der präoperativen Abklärung wiesen 13 Patienten eine eingeschränkte Nierenfunktion mit Serumkreatininwerten über 1,4 mg% auf. Nur 5 Patienten dieser Gruppe hatten gleichzeitig hypertone Blutdruckwerte und wurden oben schon erwähnt. 8 Patienten waren normoton, wovon 3 Patienten eine Nehprokalzinose mindestens einer Niere aufwiesen. Nach der Revision der NSD trat bei 8 Patienten eine Besserung der Nierenfunktion auf, wenn auch nicht überall Normwerte erreicht wurden. Bei 4 Patienten blieb sie weiterhin eingeschränkt und von einem Patienten ist diesbezüglich keine Aussage möglich (der Patient verzog unmittelbar postoperativ ins Ausland).

3.3.7 Zusätzliche Krankheiten

Neben der Erkrankung des primären HPT lagen bei 34 Patienten noch zusätzliche Erkrankungen vor. Auffallend häufig fanden sich zusätzliche endokrine Störungen: Bei 6 Patienten wurde ein manifester Diabetes mellitus festgestellt, der in allen Fällen mittels Diät oder kombiniert mit Sulfonylharnstoffen eingestellt wurde; 22 Patienten hatten eine Struma diffusa/nodosa, die nachweislich in 7 Fällen hyperthyreot waren, in 10 Fällen euthyreot, zum Teil mit kalten und warmen Knoten. Über den Funktionszustand der restlichen 5 Patienten war anhand der Krankenunterlagen keine Aussage möglich.

8 Patientinnen wiesen einen Z.n. Hysterektomie auf, ohne die Ursache näher zu bezeichnen. 10 Patienten wurden wegen tumoröser Leiden operiert (1 x Meningiom, 1 x Lipom, 1 x Sigmatumor, 2 x Mammatumore, 3 x Colontumore, 1 x Prostata-Adenom und 1 x ein nicht näher bezeichneter retroaurikulärer Tumor).
Über die Dignität, Ausdehnung dieser Tumoren, sowie über das Ausmaß der operativen Eingriffe war anhand der Krankenunterlagen keine Aussage möglich.
2 Patienten waren wegen endogener Depression wiederholt in stationärer Behandlung, 1 Patient litt unter einer Hyperurikämie. Bei einer Patientin besteht der Verdacht einer MEA Typ I (primärer HPT und V.a. Mikroadenom der Hypophyse bei Hyperprolaktinämie und Galaktorrhoe).

3.3.8 Voroperationen bei Patienten mit primärem HPT

- bei renaler Manifestation: 23 Patienten mußten sich präoperativ 34 Operationen an den ableitenden Harnwegen unterziehen. In 20 Fällen wurde eine Pyelolithotomie, in 4 Fällen eine Ureterolithotomie fällig, 6 mal konnte der Stein mittels Schlinge entfernt werden. Die vorgeschädigten Nieren machten in 3 Fällen eine Nephrektomie notwendig, ebenso mußte in einem Fall eine Nierenpolresektion durchgeführt werden (Tab. 7).

Tab. 7 Urologische Eingriffe bei 23 Patienten vor der operativen Revision der Nebenschilddrüsen (NSD)

	Anzahl der Eingriffe
Pyelolithotomie, Ureterolithotomie	24
Nephrectomie	3
Nierenpolresektion	1
Schlingenextraktion	6

- bei ossärer Manifestation: hier kam es zur Entfernung von zystischen Tumoren (Riesenzellepulis) bei 2 Patienten. Eine Osteosynthese pathologischer Frakturen wurde nicht durchgeführt.

- Voroperationen an Abdominalorganen: 8 Patienten wurden 10 Operationen unterzogen; 6 Patienten wurde die Gallenblase entfernt, 2 erhielten wegen rezidivierenden Ulcera eine Magenresektion nach Billroth II, und 2 Patienten wurde der Dickdarm wegen tumoröser Veränderungen (die nicht näher bezeichnet wurden) teilreseziert.

3.4 Laborbefunde

3.4.1 Gruppeneinteilung

Aufgrund der in 1.1.2 erwähnten klinischen Merkmale ergab sich folgende Verteilung der 67 Patienten auf die 4 Gruppen (Tab. 8): Gruppe I 34 Patienten (50,7%), Gruppe II 9 Patienten (13,4%), Gruppe III 3 Patienten (4,5%) und Gruppe IV 21 Patienten (31,3%).
Die Geschlechtsverteilung im Gesamtpatientengut war zugunsten der Frauen mit einem Anteil von 70% verschoben. Innerhalb der einzelnen Gruppen ergaben sich Anteile für Frauen und Männer, die nur unbedeutend bzw. gar nicht von diesem Prozentsatz abwich. In jeder Gruppe überwog der Anteil der Frauen.

Tab. 8 Einteilung nach klinischen Befunden (67 Patienten)

	♀	♂	Total
Gruppe I Nephrolithiasis	24	10	34
Gruppe II Knochenveränderungen	6	3	9
Gruppe III Nephrolithiasis und Knochenveränderungen	2	1	3
Gruppe IV Keine Nephrolithiasis, keine Knochenveränderungen	15	6	21
gesamt:	47	20	67

Die durchschnittliche Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sowie die Streuung innerhalb der einzelnen Gruppen ist in Tab. 9 zusammengefaßt. Nur in Gruppe II und IV war das Durchschnittsalter der Männer wesentlich niedriger als dasjenige der Frauen. In Gruppe I lag der Altersdurchschnitt der Frauen und Männer eng beieinander; die Frauen waren im Durchschnitt 2 Jahre jünger als die Männer.

Am niedrigsten war der Altersdurchschnitt mit 43,7 Jahren bei den Männern der Gruppe II, wobei einschränkend gesagt werden muß, daß sich in dieser Gruppe nur 3 Männer befinden, und der Bereich sich von 23-67 Jahren erstreckt.
Das Durchschnittsalter aller 34 Patienten der Gruppe I war mit 48,2 Jahren am niedrigsten, dasjenige der 3 Patienten der Gruppe III mit 62,7 Jahren am höchsten.

3.4.2 Krankheitsdauer bis Diagnosestellung

Der Zeitraum vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung wurde mittels der anamnestischen Angaben erfaßt. Die durchschnittliche Krankheitsdauer bei den Patienten der Gruppe I betrug

Tab. 9 Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

	Gruppe I		Gruppe II		Gruppe III		Gruppe IV	
	Anzahl der Patienten	Alter	Anzahl der Patienten	Alter	Anzahl der Patienten	Alter	Anzahl der Patienten	Alter
Frauen	24	47,6 (17-69)	6	50,8 (26-77)	2	61 (60-62)	15	58,5 (42-78)
Männer	10	49,6 (26-78)	3	43,7 (23-67)	1	66	6	45,5 (25-64)
Total	34		9		3		21	

5,25 Jahre, bei den Patienten der Gruppe II 7,25 Monate, für Gruppe III wegen der 20-jährigen Laufzeit des einzigen männlichen Patienten 8 Jahre und für Gruppe IV 4,25 Monate.

Die zeitliche Angabe der Krankheitsdauer anhand der Anamnese war bei 4 Patienten nicht genau festzulegen und wurde daher in der folgenden Abbildung nicht berücksichtigt. Sie zeigt die graphische Darstellung der Symptomdauer bei jedem einzelnen Patienten; Männer und Frauen sind darin getrennt ausgewiesen. Daraus wird ersichtlich, daß es vor allem bei Patienten mit Nierensteinen teilweise sehr lange dauerte (7 Patienten hatten eine Laufzeit über 10 Jahre) bis die Diagnose des primären HPT gestellt wurde. Im Gegensatz dazu die Laufzeit von durchschnittlich 4,25 Monaten bei den Patienten der Gruppe IV, trotz Fehlens von typischen Symptomen (Abb. 6).

3.4.3 Serumcalcium

Bei den Serumcalcium-Werten aller Patienten wurde aus den präoperativen Bestimmungen ein Durchschnittswert ermittelt, der dann hier berücksichtigt wurde. Alle Patienten hatten Serumcalcium-Werte größer als 5,3 mval/l (Normbereich 4,1 - 5,25 mval/l). Die Aufstellung nach Gruppen getrennt erfolgt in Tab. 10; Mittelwerte, Standardabweichungen (SD) und Streuung werden dort ausgewiesen. Für die Patienten der Gruppe I betrug der Mittelwert 6,11 mval/l (Frauen 6,205 mval/l, Männer 5,89 mval/l), für Gruppe II 6,98 mval/l (Frauen 6,9 mval/l, Männer 7,13 mval/l), für Gruppe III 7,0 mval/l (Frauen 7,1 mval/l, Männer 6,8 mval/l) und für Gruppe IV 6,43 mval/l (Frauen 6,32 mval/l, Männer 6,7 mval/l).
Die Unterschiede zwischen Männern und Frauen innerhalb der einzelnen Gruppen ist gering, ebenso zeigen sich unter den einzelnen Gruppen nur geringe Unterschiede: zwischen Gruppe I und II bzw. III beträgt die Differenz 0,9 mval/l.

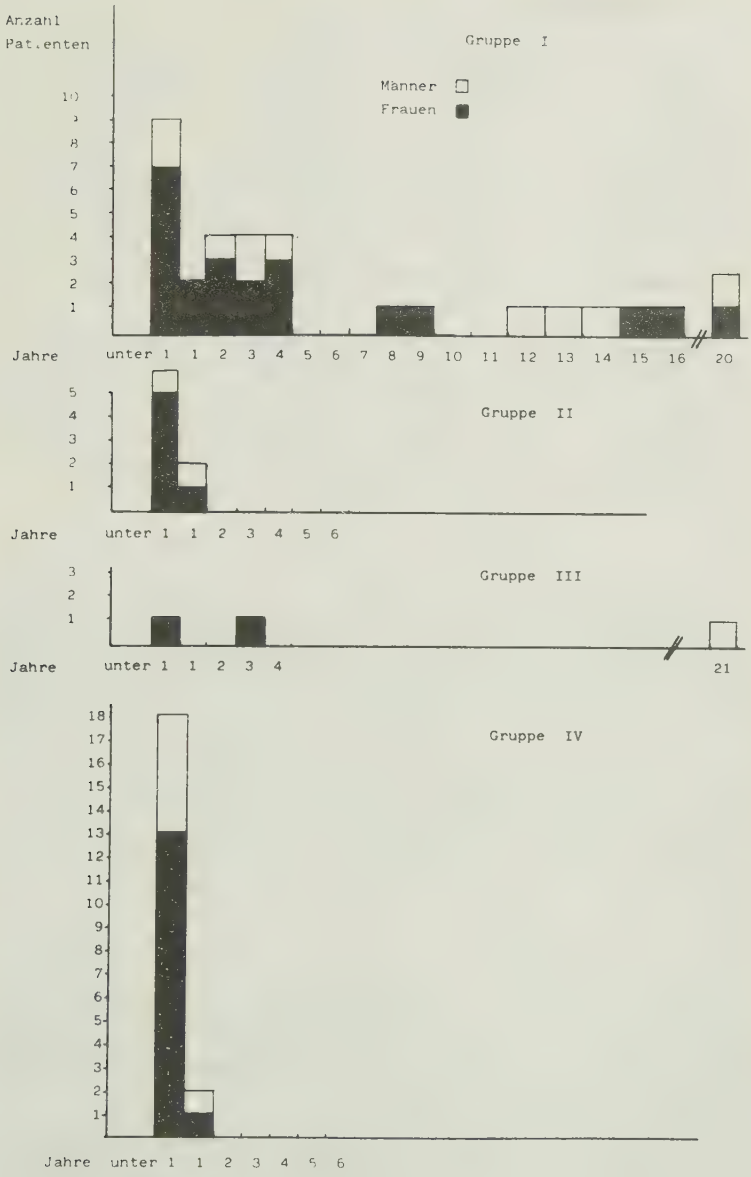


Abb. 6 Dauer (Jahre) bis Diagnosestellung, nach Gruppen getrennt

Tab. 10 Serumcalcium bei 67 Patienten mit primärem HPT nach Gruppen getrennt

	Anzahl der Patienten	Mittelwert ± SD (mval/l)	Bereich (mval/l)
Gruppe I			
Frauen	24	6,205 ± 0,67	5,3 - 7,7
Männer	10	5,89 ± 0,49	5,3 - 6,9
Gruppe II			
Frauen	6	6,9 ± 1,04	5,3 - 8,1
Männer	3	7,13 ± 1,03	6,0 - 8,0
Gruppe III			
Frauen	2	7,1	6,4 - 7,8
Männer	1	6,8	
Gruppe IV			
Frauen	15	6,32 ± 0,79	5,4 - 8,5
Männer	6	6,7 ± 1,06	5,8 - 8,0

3.4.4 Anorganisches Phosphat im Serum

Ein Serumphosphorwert von 2,5 mg% oder tiefer wurde bei 52 Patienten festgestellt. Bei den restlichen 15 Patienten befand sich der Serumphosphatwert in 13 Fällen im Normbereich von 2,6 - 4,0 mg%, hiervon war bei 3 Patienten die Nierenfunktion eingeschränkt (Krea. > 1,4 mg%), 2 Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion (Krea. 4,2 bzw. 3,9 mg%) zeigten Werte, die über dem oberen Normwert lagen. Bei 78% der Patienten war somit der zweite biochemische Hauptparameter, nämlich eine Hypophosphatämie, nachweisbar.

3.4.5 Alkalische Phosphatase im Serum

Präoperativ wurden bei 49 Patienten die alkalische Phosphatase im Serum bestimmt. In 26 Fällen lag sie im Normbereich und in 23 Fällen war sie erhöht, wenn auch hier in manchen Fällen der obere Normwert nur knapp überschritten wurde.
Für die Patienten der Gruppe I betrug der Mittelwert 138 IE/l (Frauen 139 IE/l, Männer 136,4 IE/l), bei Gruppe II 405 IE/l (Frauen 194,8 IE/l, Männer 756,7 IE/l), bei Gruppe III wurde ein Wert bestimmt, so

daß hier eine Aussage nicht sinnvoll erscheint, und Gruppe IV 134,4 IE/l (Frauen 134,3 IE/l, Männer 112 IE/l).
Nur sehr geringe bzw. kaum Unterschiede findet man zwischen Männer und Frauen innerhalb der Gruppe I und IV, sowie zwischen den beiden Gruppen. Einen deutlichen Unterschied zeigt die Gruppe II im Vergleich mit Gruppe I und IV, da die alkalische Phosphatase als Einteilungskriterium für die klinischen Gruppen verwendet wurde.
Auch innerhalb der Gruppe II zeigt sich zwischen Männer und Frauen ein deutlicher Unterschied, der im wesentlichen durch exzessiv hohe Werte eines männlichen Patienten hervorgerufen wurde.
In Gruppe I zeigten 6 der 34 Patienten eine leichte Erhöhung der alkalischen Phosphatase auch ohne radiologisch nachweisbaren Knochenveränderungen; eine gleichzeitig bestehende Gallenaffektion bestand in einem Fall. Ebenso hatten 2 Patienten der Gruppe II mit radiologisch nachweisbaren Knochenveränderungen Werte im Normbereich.

3.4.6 Urincalciumausscheidung

Bei 35 der 67 Patienten wurde präoperativ die Calciumausscheidung im Urin bestimmt. Voraussetzung dafür war eine 3 Tage dauernde calciumarme Ernährung von weniger als 150 mg pro Tag; bestimmt wurde das Calcium aus dem anschließenden gesammelten 24-Stunden-Urin.

Tab. 11 Urincalciumausscheidung

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
Anzahl der Patienten	20	4	1	10
Mittelwert (mval/24h)	16,34	14	6,9	15,96
Bereich (mval/24h)	6,8 - 25	12 - 16	-	5 - 37,6

Bis auf den Wert aus Gruppe III, der sicherlich nicht repräsentativ ist (Tab. 11), traten unter den einzelnen Gruppen in der täglichen Calciumausscheidung im Urin nur sehr geringe Unterschiede auf.

3.4.7 Phosphatclearance

Eine Bestimmung der Phosphatclearance wurde bei insgesamt 12 Patienten aus allen 4 Gruppen durchgeführt. In 11 Fällen war die Phosphatclearance deutlich erhöht, in einem Fall knapp unterhalb dem oberen Grenzwert des Normbereiches. Auf eine detaillierte Darstellung nach Gruppen wurde wegen der geringen Anzahl an Untersuchungen verzichtet.

3.4.8 Parathormonspiegel im Serum

Wegen der unterschiedlichen, angewendeten Assays zur RIA-Bestimmung des Parathormons, sowie der unterschiedlich dabei verwendeten Antikörper und der daraus sich ergebenden unterschiedlichen Normbereiche, wurde auf eine umfassende, vergleichende graphische Darstellung in den einzelnen Gruppen sowie im Gruppenvergleich verzichtet.
Bei 33 Patienten des Gesamtpatientengutes (67) wurde ein Radioimmunoassay (RIA) unterschiedlichster Spezifität zur Bestimmung des Parathormons im Serum angewendet. Bei 32 Patienten wurde ein erhöhter Parathormonspiegel gemessen, ein Patient zeigte einen Parathormonwert im Normbereich. Ein erhöhter Parathormonwert wurde in allen Fällen als Beweis eines primären HPT angesehen.

3.4.9 Andere Untersuchungen

Der Vollständigkeit wegen sollen hier noch andere Untersuchungen erwähnt werden, die nur bei ein paar wenigen Patienten Anwendung fanden und für die Diagnosestellung keine bzw. nur begrenzte Bedeutung hatten.
Die tubuläre Rückresorption von Phosphat (TRP) wurde präoperativ bei 6 Patienten bestimmt. 5 Patienten zeigten Werte, die deutlich (größer 10%) unter den Normwerten lagen. Bei einem Patienten lag die TRP im Normbereich.
Die renale Ausscheidung von Cyclo-AMP wurde bei 4 Patienten bestimmt, wovon nur 2 Patienten erhöhte Werte zeigten. Die renale Elimination von Hydroxyprolin wurde bei 5 Patienten bestimmt; sie lag bei 3 Patienten im Normbereich, bei einem Patienten war sie nur grenzwertig erhöht und lediglich bei einem Patienten 10-fach erhöht.

Eine zusammenfassende Darstellung aller Ergebnisse der Laboratoriumsuntersuchungen zeigt Tab. 12.

Tab.12 Ergebnisse der Laboratoriumsuntersuchungen

Untersuchung		Anzahl der Patienten
Calcium im Serum (4,1 - 5,25 mval/l)	oberer Grenzbereich 5,25 - 5,8 mval/l	23
	>5,8 - 6,2	16
	>6,2 - 6,6	8
	>6,6 - 7,0	6
	>7,0 - 7,4	3
	>7,4 - 7,8	6
	>7,8 - 8,2	4
	>8,2 - 8,6	1
Phosphat im Serum (normal 2,6 - 4,0 mg%)	<2,6	52
	>2,6 - 4,0	13
	>4,0	2
Calcium im Urin (2,5 - 7,5 mval/24h)	erhöht	32
	normal	3
Phosphat-Clearance	erhöht	11
	normal	1
tubuläre Phosphat-rückresorption (TRP)	erniedrigt	5
	normal	1
Parathormon im Serum	erhöht	32
	normal	1
Alkalische Phosphatase	erhöht	23
	normal	26
Hydroxyprolin im Urin	erhöht	2
	normal	3

3.5 Präoperative Lokalisationsdiagnostik

Eine präoperative Lokalisationsdiagnostik (Tab. 13) wurde bei 43 der 67 Patienten durchgeführt. Mehrere Verfahren wurden an einem Patienten angewendet, teilweise mit unterschiedlichem Erfolg, teilweise aber auch mit gleichem Mißerfolg.

Die Ergebnisse im einzelnen:

18 Patienten wurden einer computertomographischen Untersuchung des Halses und des vorderen Mediastinums unterzogen; nur in 3 Fällen gelang es damit ein pathologisch vergrößertes Epithelkörperchen zu lokalisieren, in 15 Fällen konnte keine pathologische Veränderung festgestellt werden. Ein ebenso schlechtes Ergebnis erbrachte die Anwendung der Selen-Methionin-Szintigraphie, die bei 9 Patienten angewendet wurde.

Tab. 13 Präoperative Lokalisationsdiagnostik und ihre Erfolgsquote bei 43 der 67 Patienten mit primärem HPT

Lokalisationsdiagnostik			
Untersuchung	n	Lokalisation operativ bestätigt	Erfolgs-quote
selektive Parathormon-bestimmung	15	12	80%
selektive Arteriographie	2	1	
Szintigraphie	9	2	22%
Pneumomediastinum	-	-	
Toluidin bzw. Methylenblau-Methode (nur in den Jahren 74-77)	8	7	87,5%
Sonographie	4	2	
CT (Hals und vorderes Mediastinum)	18	3	17%
palpatorisch	67	7	10,4%

In 2 Fällen konnte die Lokalisation des Adenoms bestimmt werden, in 7 Fällen verlief die Untersuchung erfolglos.
Die noch mit dem größten Erfolg (80%) durchgeführte Lokalisationsdiagnostik stellte die selektive Parathormonbestimmung im Halsvenenblut dar; sie wurde bei 15 Patienten angewendet und konnte die Lokalisation in 12 Fällen bestimmen. Nur begrenzt Anwendung fand die selektive Arteriographie, die bei 3 Patienten durchgeführt wurde. In einem Fall mußte sie wegen Kollaps der Patientin vorzeitig abgebrochen werden. Die beiden verwertbaren Untersuchungen waren je einmal erfolgreich bzw. erfolglos.
Mit der Sonographie wurde erst in den letzten beiden Jahren versucht, die Lokalisation pathologisch vergrößerter Epithelkörperchen zu bestimmen. Es gelang in 2 von 4 Fällen, wobei in diesen beiden Fällen das Adenom zuvor schon mittels selektiver Parathormonbestimmung ausgemacht wurde.

In den Jahren 1974-77 wurde mittels Toluidinblau bzw. Methylenblau-Infusionen versucht pathologisch vergrößerte Epithelkörperchen darzustellen. Bei 8 Patienten fand diese Methode Anwendung und konnte bei 7 Patienten auf das pathologisch vergrößerte Epk hinweisen. Bei dem 8. Patienten färbte sich das NSD-Adenom nicht mit Toluidinblau an.

3.6 Chirurgische Resultate

Als Zeichen des operativen Erfolges stand neben dem pathologisch-morpholgischen Substrat des primären HPT das postoperative Abfallen des Serumcalciumspiegels.

3.6.1 Patienten mit positiver Erstexploration

Bei der 1. Exploration konnten bei 57 der 67 Patienten mit primärem HPT pathologisch vergrößerte Epk aufgefunden und entfernt werden (Abb.7). Dazu wurde nur in den Jahren 1974-1977 in 8 Fällen eine präbzw. intraoperative Methylenblaugabe durchgeführt, die eine Anfärbung der path. vergrößerten Epk in 7 Fällen ergab.
Der Umfang der operativen Maßnahmen gestaltete sich folgendermaßen:
In 35 Fällen wurde nur das path. vergrößerte Epk exstirpiert, darunter

befanden sich 30 Solitäradenome, 2 Karzinome und 3 primäre Hyperplasien. Eine Exstirpation von mehreren path. vergrößerten Epk wurde in 3 Fällen vorgenommen.
In 2 Fällen wurde zusätzlich zur Exstirpation des Solitäradenoms jeweils 2 unveränderte Epithelkörperchen mitentfernt. In 10 Fällen wurde zusätzlich zur Exstirpation des path. vergrößerten Epk (9 x Solitäradenome, 1 x primäre Hyperplasie) eine beidseitige Schilddrüsenresektion vorgenommen, da die Schilddrüse in allen Fällen (Struma diffusa/nodosa) verändert war.
In 2 Fällen erfolgte die Exstirpation des Solitäradenoms mit einseitiger, subtotaler Schilddrüsenresektion, da auf dieser Seite nicht alle Epk dargestellt werden konnten und man eine intrathyreoidale Lage des aberranten Epk vermutete. Die Exstirpation des Solitäradenoms mit einseitiger, subtotaler Schilddrüsenresektion und der Entfernung von einmal 2 und einmal 1 makroskopisch unauffälligem Epk wurde bei 3 Patienten durchgeführt.
In einem Fall wurde auch eine totale Parathyreoidektomie mit Autotransplantation von Nebenschilddrüsengewebe in den Unterarm durchgeführt, da der Operateur hier eine Hyperplasie aller 4 Epk annahm.
Die Exstirpation eines Solitäradenoms mit einem unveränderten Epk mit transcervicaler Thymektomie gab es in unserem Patientengut nur in einem Falle.
Trotzdem wurde bei 3 Patienten ein erneuter Eingriff erfoderlich, da im 1. Fall ein 2. Adenom bei Mehrdrüsenbefall übersehen wurde und postoperativ nur ein kurzzeitiges Absinken des Serum-Calcium erfolgte, und in den anderen beiden Fällen eine Nachresektion wegen NSD-Karzinom angeschlossen werden mußte.

3.6.2 Patienten mit negativer Erstexploration

Bei 8 Patienten konnte in der Erstexploration kein path. vergrößertes Epk gefunden werden (Abb.7), so daß in 3 Fällen daher makroskopisch unauffällige, histologisch gesicherte Epk entfernt wurden; in weiteren 3 Fällen eine subtotale Strumaresektion und bei jeweils 1 Patienten eine tanszervikale Thymektomie bzw. eine Hemithyreoidektomie durchgeführt wurde.
Trotzdem kam es bei 1 Patienten zu einem deutlichen Absinken des

Serum-Calciumspiegels und zur Besserung seines Beschwerdebildes, daß davon auszugehen ist, daß entweder die Ligaturen im Halsbereich zur Atrophie des path. vergrößerten Epk geführt haben oder daß es bei der histologischen Begutachtung des Resektionsmateriales übersehen wurde; alle anderen Patienten (7) litten weiterhin an einem klinisch primärem HPT.
In 5 Fällen wurde eine 2. Revision der NSD durchgeführt, wobei in 2 Fällen durch eine mediane Sternotomie die path. vergrößerten Epk entfernt werden konnten, in 1 Fall eine 7/8-Resektion der Epk erfolgte und danach die Diagnose des primären HPT revidiert wurde und in 2 Fällen wurde nochmals ausgiebiger exploriert, Schilddrüsenreste nachreseziert und verdächtige Knoten mitentfernt, dies jedoch ohne Erfolg. 2 Patienten mit persistierendem HPT wurden nicht mehroperiert.

3.6.3 Patienten ohne Operation

2 Patienten wurden nicht operiert (Abb.7), da in einem Fall die Operation mit der Möglichkeit einer erforderlich werdenden Bluttransfusion abgelehnt wurde und in dem anderen Fall der Patient präoperativ verstarb. Seine Obduktion bestätigte die Diagnose des primären HPT (Hauptzelladenom).

3.6.4 Intraoperativer Befund und Histologie

Insgesamt wurden 75 operative Eingriffe zur Revision der NSD durchgeführt. 65 Erstoperationen folgten 8 Zweitoperationen an verschiedenen Patienten, von denen wiederum ein Patient noch zweimal operiert werden mußte (Lokalrezidiv bei NSD-Karzinom).
Über die Anzahl der intraoperativ dargestellten, makroskopisch normal erscheindenden Epithelkörperchen sind in den Operationsberichten vor 1977 nur sporadische Angaben gemacht worden. Ihre operative Freilegung nach 1977 hingegen hat gezeigt, daß sie größtenteils dort zu finden sind, wo sie von der Anatomie her zu erwarten sind: die oberen Epk befanden sich bei 65 Ersteingriffen in 43 Fällen an der Hinterfläche der oberen Schilddrüsenpole in einem Bereich von 2cm x 2cm; die unteren Epk in 44 Fällen an den unteren Schilddrüsenpolen in einem Bereich von 3cm x 3cm.

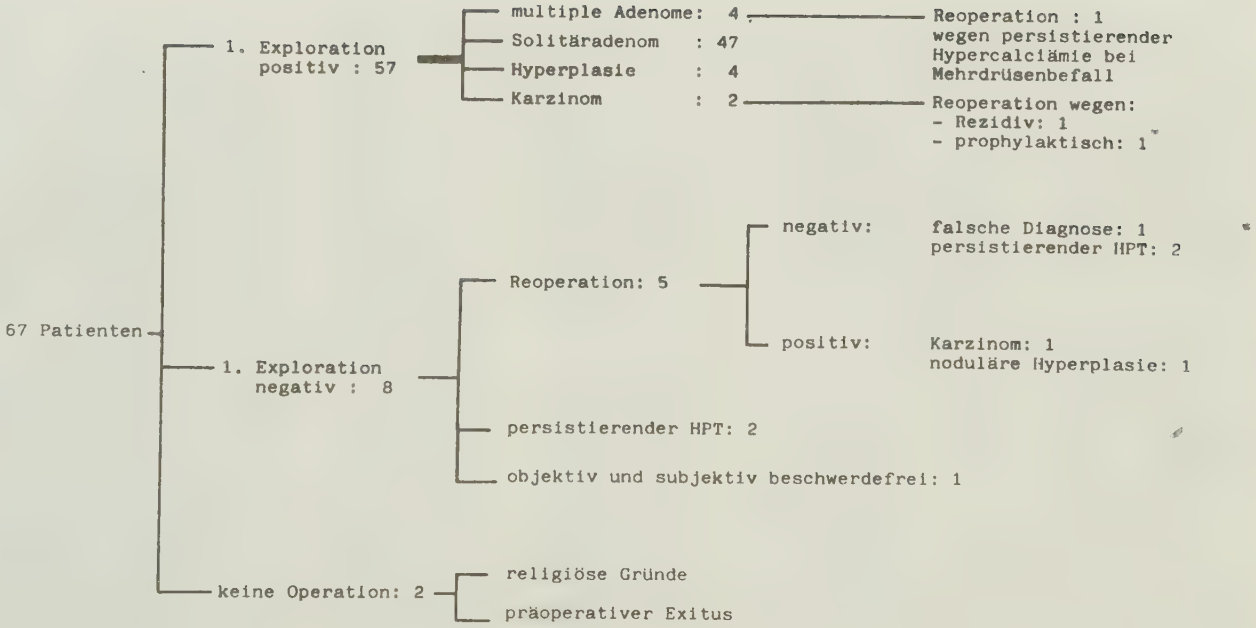


Abb. 7 Krankengut der Chir. Universitätsklinik Tübingen an Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus

Ihre Gefäßversorgung erfolgte, soweit aus Operationsberichten ersichtlich, bis auf einen Fall konstant aus den Vasa thyreoideae inf., in einem Fall wurde die Gefäßversorgung der oberen Epk aus der Art. thyreoidea sup. besonders erwähnt.

Es lagen 57 der pathologisch vergrößerten Epk (51 orthotope Adenome, 1 Karzinom, 5 primär hyperplastische Epk) von insgesamt 64 pathologisch vergrößerten Epk an typischer Stelle; in 7 Fällen lagen sie ektop (2 x intrathyreoidal, 2 x oberes Mediastinum, 2 x im Thymus, 1 x in Richtung Carotisgabel am Gefäßnervenstrang) (Abb. 8 und 9).

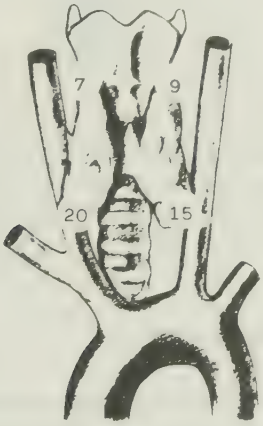


Abb. 8 Lage der orthotopen Adenome bei den Patienten mit primären HPT

16 Adenome, die sich aus den oberen Epk entwickelten (rechts 7 und links 9), fanden sich in typischer Lokalisation, nämlich in der Mitte des jeweiligen Schilddrüsenlappens in einem Bereich von 2cm x 2cm (Abb.8). In einem Fall lag es deutlich von der Schilddrüse entfernt in Richtung auf die Gefäßnervenscheide; dieses Adenom wurde aus den oberen Schilddrüsengefäßen versorgt. Alle anderen wurden von der A. thyreoidea inf. versorgt.
Ein aus dem linken oberen Epk entwickeltes Karzinom der NSD befand

Abb. 9 Lage der ektopen pathologisch vergrößerten Epithelkörperchen bei den Patienten mit primärem HPT (Abbildungen 8, 9, 11, 12 nach Fritsch, Geyer 1982)

sich ebenfalls an typischer Position.

Epk. Adenome der unteren Epk (Abb.8) waren zahlenmäßig am häufigsten (20 x rechts, 15 x links). 35 Adenome befanden sich an typischer Lokalisation, nämlich in einem Bereich von 3cm x 3cm an den unteren Schilddrüsenpolen. Ebenso 5 primäre hyperplastische Epk.
Es ist davon auszugehen, daß wegen des intraoperativen Befundes 4 der 7 ektopen path. vergrößerten Epk den unteren Epk zuzuordnen sind. Es sind im einzelnen (Abb.9): 1 Solitäradenom und ein Karzinom im vorderen oberen Mediastinum und 1 Solitäradenom und ein Karzinom im Thymus. Für 2 intrathyreoidale Solitäradenome war anhand des Operationsberichtes eine eindeutige Zuordnung nicht möglich.

3.6.4.1 Eindrüsenbefall

47 Patienten waren an Solitäradenomen erkrankt. Bei 5 Patienten wurden eine diffuse bzw. noduläre Hyperplasie eines Epithelkörperchens und bei weiteren 3 Patienten ein Karzinom der Nebenschilddrüse gefunden, wovon 2 intrathorakal lagen. Ein Karzinom mußte durch Sternotomie entfernt werden (Tab.14).

Tab. 14 Histologische Befunde der Epithelkörperchen und ihre Häufigkeit bei 59 Patienten mit operativ verifiziertem, primärem HPT unter der Berücksichtigung aller operativen Eingriffe

	Zahl	(%) der Patienten
Adenom, solitär	47	(79,6%)
Adenom, multipel	4	(6,8%)
Hyperplasie, solitär	5	(8,5%)
Hyperplasie, multipel	-	-
Karzinom	3	(5,1%)

Die Postition und die Verteilung der Solitäradenome veranschaulicht Abbildung 10.

Die Verteilung der path. vergrößerten Epk bei Eindrüsenbefall mit ihrer histologischen Klassifikation zeigt Abbildung 11.

5 mal wurden ektope Solitäradenome gefunden, die zweimal intrathyreoidal lagen, und jeweils einmal im Thymus, im oberen vorderen Mediastinum und in Höhe der Carotisgabel (Abb.12).

Kaudale Solitäradenome waren dreimal häufiger als kraniale, auf beiden Seiten gleichmäßig verteilt.
Bei 5 Patienten mit primärer Hauptzellhyperplasie war jeweils 1 Epk hyperplastisch verändert, das in 4 Fällen in einer Operation entfernt

werden konnte; in einem Fall waren dazu 2 Operationen notwendig.

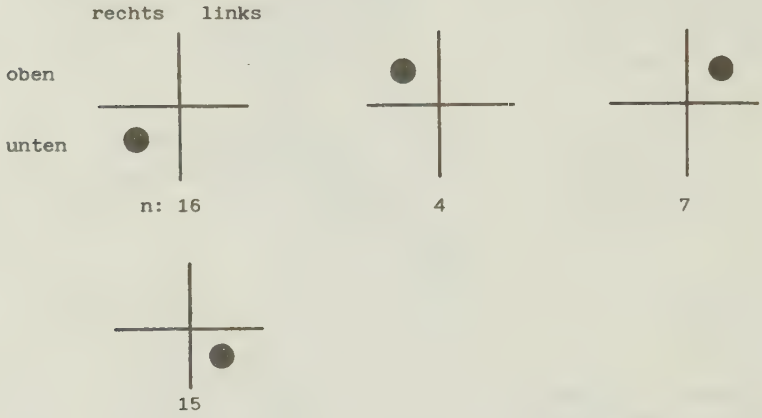
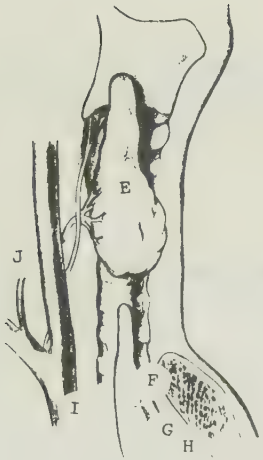


Abb.10 Lokalisation und Häufigkeit der Solitäradenome bei den Patienten mit operativ verifiziertem primären HPT

In typischer Position

A: 4 Solitäradenome
B: 7 Solitäradenome
1 Karzinom
C: 15 Solitäradenome
3 primär hyperplast. Epk
D: 16 Solitäradenome
2 primär hyperplast. Epk

Abb. 11 Lokalisation und histologische Klassifikation der pathologisch veränderten Epk bei Eindrüsenbefall der Tübinger Patienten mit primärem HPT



In ektoper Position (7)

E: 2 Solitäradenome
F: 1 Solitäradenom
G: 1 Solitäradenom
H: 1 Karzinom
I: 1 Karzinom
J: 1 Solitäradenom

Abb. 12 Lokalisation und histologische Klassifikation der pathologisch veränderten Epk bei Eindrüsenbefall der Tübinger Patienten mit primärem HPT

3.6.4.2 Zweidrüsenbefall

Der Zweidrüsenbefall befand sich im Patientengut der Chir. Univ.-Klinik dreimal (Abb.13). Bei einer Patientin wurde dieser Mehrdrüsenbefall während der ersten Operation nicht erkannt, der eine Reintervention einige Monate später notwendig machte.

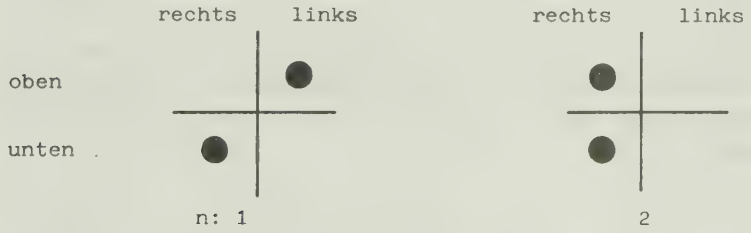


Abb. 13 Lokalisation und Anzahl beim Zweidrüsenbefall beim primären HPT im Tübinger Patientengut

In 2 Fällen wurden neben den NSD-Adenomen 2 unauffällige Epk gefunden, die jedoch nicht als Epk durch Schnellschnitt gesichert wurden; im anderen Fall fand man keine weiteren Epk.

3.6.4.3 Dreidrüsenbefall

Einen Dreidrüsenbefall gab es im Patientengut der Chir. Univ.-Klinik Tübingen nur einmal (Abb.14), er wurde in einem Eingriff entdeckt und entfernt.

Abb. 14 Lokalisation beim Dreidrüsenbefall (primärer HPT)

Die 3 Adenome hatten ein Gesamtgewicht von 3,3 g und befanden sich in typischer Lokalisation wie in Abb. 14 ersichtlich. Die Selen-Methionin-Szintigraphie fiel trotz dieses herausragenden Befundes negativ aus. Auch bleibt hier postoperativ wider Erwarten der rapide Calciumabfall aus, sondern hielt sich ohne große Schwankungen und ohne Substitution im Normbereich. Endokrine Abnormitäten im Sinne einer multiplen endokrinen Adenomatose (MEA) konnte nicht festgestellt werden.

Auf die tabellarische Darstellung der Lokalisation der Adenome aufgeteilt nach der klinischen Gruppenzugehörigkeit wird auf Grund der gleichmäßigen Verteilung der Adenome verzichtet.

3.6.4.4 Vier- und Mehrdrüsenbefall

Der Vier- und Mehrdrüsenbefall trat im Patientengut der Chir. Univ.-Klinik Tübingen nicht auf.

3.6.4.5 Histologie

Die histologische Befundung (Tab.15) ergab bei der Berücksichtigung der klinischen Gruppeneinteilung und der Erst- und Zweiteingriffe folgendes Ergebnis:
In Gruppe I (34 Patienten) befanden sich 28 Patienten mit 31 Adenomen mit einem Gewicht zwischen 0,5 g - 3,5 g, 3 primäre Hauptzellhyperplasien und ein Karzinom mit 2 g. Die vorherrschende Zellart der Adenome war bei 23 Adenomen die Hauptzellen, bei 4 Adenomen die wasserhellen Zellen, bei 3 Adenomen lag jeweils ein gemischtes Adenom vor und 1 Adenom bestand vorwiegend aus oxyphilen Zellen. Bei 2 Patienten ergab die histologische Untersuchung nur unauffällige Epk.
In Gruppe II (9 Patienten) befanden sich 8 Patienten mit 9 Adenomen mit einem Gewicht zwischen 0,8 g - 20 g; die vorherrschende Zellart war bei 8 Adenomen die Hauptzellen, bei 1 Patienten lag ein gemischtes Adenom vor.
In Gruppe III (3 Patienten) befanden sich 2 Hauptzelladenome, bei dem 3. Patient befand sich im Resektionsmaterial kein NSD-Gewebe.
In Gruppe IV (21 Patienten) befanden sich 12 Patienten mit 11 Hauptzellenadenomen und 3 gemischten Adenomen mit einem Gewicht zwischen 2 g - 10 g, 2 primäre Hyperplasien und 2 Karzinome ohne Gewichtsangabe. 2 Patienten aus dieser Gruppe wurden nicht operiert, und bei 3 Patienten konnte kein path. vergrößertes Epk gefunden werden.

Tab. 15 Histologie von 64 pathologisch vergrößerten Epk bei 59 Patienten mit histologisch gesichertem, primärem HPT unter Berücksichtigung von Erst- und Zweiteingriff

Hauptzelladenome	48	(75%)
gemischte Adenome	7	(10,9%)
osyphile Adenome	1	(1,6%)
Karzinome	3	(4,7%)
diffuse Hyperplasie	2	(3,1%)
noduläre Hyperplasie	3	(4,7%)

3.6.5 Intraoperative Beurteilung/Schnellschnitt und PE

In 67 % aller Operationen erschienen dem Operateur nur ein Epithelkörperchen path. verändert, dies konnte auch in allen Fällen durch die Histologie bestätigt werden. In 8 Fällen erschienen dem Operateur 2 Epithelkörperchen path. vergrößert, da im Gegensatz dazu der Histologe nur in 2 Fällen bestätigen konnte.

Bei nicht path. veränderten Epthelkörperchen herrschte wiederum weitgehende Übereinstimmung zwischen Operateur und Pathologen.
In allen Fällen veranlaßte die Größe des Epk sie als pathologisch verändert zu betrachten, dagegen in 10 % der Fälle ihrer Konsistenz und Lage wegen.
Zu 79 % erschienen die path. vergrößerten Epithelkörperchen adenomatös verändert zu sein, nach Histologie waren es 10 % weniger, hierunter fielen die vom Operateur nicht als Karzinom identifizierten Epithelkörperchen und zweimal die noduläre Hyperplasie.
Eine intraoperative Absicherung durch die Schnellschnittdiagnostik erfolgte in 50 % der Fälle.

3.6.6 Parathyreoidea-Karzinom

Unter den 65 Patienten, die unter der Diagnose eines primären HPT operiert worden sind, befanden sich 3 Patienten (4,6 %) mit einem Karzinom der Nebenschilddrüse.

2 der 3 Patienten zeigten die typischen Symptome einer hohen Hyperkalzämie wie Polyurie/-dipsie, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsabnahme, Müdigkeit und depressive Verstimmung. Beide Patienten befanden sich nach dem klinischen Bild in der Gruppe IV. Der durchschnittliche Serumcalciumspiegel zeigte Werte, die 1,5 - 2mval/l über den Durchschnittswerten der Adenomträger lagen. Der Phosphatserumspiegel bewegte sich im gleichen Rahmen wie bei den Adenomträgern. Bei der ersten Patientin war der Parathormonspiegel im Serum knapp doppelt so groß wie der obere Normwert des RIA. Bei dem zweiten Patienten stand zu diesem Zeitpunkt eine radioimmunologische Bestimmung des Parathormons noch nicht zur Verfügung.
Beide Patienten zeigten unterschiedlich lange Verläufe (8 Jahre und 7 Monate), sowie eine unterschiedliche initiale Symptomatik (Nephrolithiasis und hyperkalzämisches Syndrom).

Der dritte Patient (Gruppe I) hatte eine kurze Verlaufszeit von 3 Monaten mit Nierenkoliken und Steinabgängen. Seine präoperativen Serumcalciumwerte bewegten sich im gleichen Rahmen wie bei den Adenomträgern; er zeigte jedoch einen 7-fach erhöhten Parathormonspiegel (1870 pg/ml (- 270 pg/ml)), der Serumphosphatspiegel war geringfügig erniedrigt (1,9 mg%). Die restlichen Laborparameter lagen im Normbereich. Die Abdomensonographie zeigte eine einseitige Nephrolithiasis; die übrige Untersuchung war bis auf eine Struma diffusa unauffällig.

3.6.6.1 Operative Eingriffe beim NSD-Karzinom

2 der 3 Karzinome wurden beim Ersteingriff im Schnellschnitt als veränderte Epk erkannt, als NSD-Adenom bezeichnet und in toto entfernt. Erst die endgültige histologische Untersuchung bzw. eine Nachbefundung lautete auf Karzinom der NSD. Die daraufhin durchgeführte Nachresektion bzw. Hemithyreoidektomie auf der Seite, auf der sich das Karzinom befunden hatte, erbrachte in einem Fall das Vorliegen einer Lymphknotenmetastase, in dem anderen Fall war das gesamte resezierte Material ohne Nachweis einer malignen Infiltration. Das 3. Karzinom konnte erst beim Zweiteingriff nach medianer Sternotomie aufgefunden und reseziert werden. Einen zusammenfassenden Überblick aller 3 Patienten gibt Tab.17.

3.6.6.2 Reoperationen beim NSD-Karzinom

1 Patient mußte sich 7 Monate nach den ersten beiden Operationen einer erneuten Operation unterziehen, da es im Bereich der alten Narbe zu einem Lokalrezidiv gekommen war. Neben der Exstirpation des Rezidivs wurde eine Neck-Dissection mit der Entfernung aller erreichbaren Lymphknoten angeschlossen. Die histologische Begutachtung ergab eine diffuse Tumorinfiltration im Bereich der Skelettmuskulatur. Eine Normokalzämie konnte nach diesem Eingriff nicht erreicht werden. Wiederum 2 Monate später wurde ein neues, pflaumengroßes Lokalrezidiv im rechten seitlichen Halsdreieck und ein weiterer erbsgroßer Knoten in Höhe des Schilddrüsenknorpels entfernt. 2 Tage danach verstarb der Patient im Herz-Kreislaufversagen bei Hyperkalzämie. Die Obduktion erbrachte eine breitflächige, tumoröse Infiltration des Karzinoms in alle Halsweichteile ohne Anhalt für Fernmetastasen.
Die anderen beiden Patienten sind mittlerweile 6 Jahre bzw. 2 Jahre bei 1/4-jährlichen Kontrollen durch Hausarzt bzw. Med. Poli-Klinik ohne Hinweis auf ein Rezidiv.

3.6.6.3 Histopathologie

Die histologische Untersuchung ergab wegen infiltrativem, invasivem Wachstum sowie wegen Kapseldurchbruch ein NSD-Karzinom. Eine deutliche Kernpolymorphie/Hyperchromasie sowie Mitosen waren nur bei 2 Patienten nachweisbar. Ein Patient zeigte Metastasen in den paratrachealen Lymphknoten. Das infiltrative Wachstum der Karzinome der beiden anderen Patienten beschränkte sicht jedoch auf den Kapseldurchbruch; die histologische Untersuchung des angrenzenden, mitresezierten Gewebes bzw. das nachresezierte Material war ohne Anzeichen einer tumorösen Infiltration, das Karzinom somit in toto entfernt.
Tab. 16 zeigt die Häufigkeit der Karzinomkriterien bei den 3 Patienten mit NSD-Karzinom. Einen zusammenfassenden Überblick über die Befunde und den klinischen Verlauf gibt Tab. 17.

Tab. 16 Histopathologie der NSD-Karzinome bei Patienten mit primärem HPT

	Anzahl der Patienten
infiltratives, invasives Wachstum	3
Kapseldurchbruch	3
Kernpolymorphie/Hyperchromasie	
Mitosen	2
Rezidive bzw. Metastasen in Lymphknoten	1

3.6.7 Postoperativer Verlauf

Von den 65 Patienten, die unter der Diagnose eines primären HPT in den Jahren 1960 - März 1983 operiert wurden, konnten 57 (87,7%) Patienten 3 - 123 Monate postoperativ verfolgt werden (Tab.20). Von 8 (12,3%) Patienten liegen keine postoperativen Daten vor, da 2 Patienten kurz nach der Operation verzogen sind, in 5 Fällen der angeschriebene Hausarzt nicht antwortete und in einem Fall der weitere postoperative Verlauf wegen Revision der Diagnose nicht berücksichtigt wurde.

3.6.7.1 Verhalten des Serum-Calciumspiegels unmittelbar postoperativ bei Patienten mit positiver Erstexploration

Die 57 der 65 operierten Patienten (Abb.7) zeigten innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Operation einen Abfall des Serumcalciums zwischen 1,0mval/l und 4,9mval/l. Davon hatten 28 Patienten einen Abfall von 2,0 - 2,9mval/l, 6 Patienten einen Abfall von 3,0 - 3,9 mval/l und 4 Patienten einen Abfall des Serumcalciums zwischen 4,0 und 4,9mval/l. Der 48-Stunden-Wert hielt sich je nach eingesetzter Substitutionsbehandlung im gleichen Rahmen wie der 24-Stunden-Wert.

Bei der Betrachtung des postoperativen Calciumabfalls von Adenomträgern und Patienten mit einer primären Hyperplasie eines Epk (Tab.15) scheint unter Berücksichtigung der Patientenzahlen ein gleichartiger

Tab. 17 Befunde und Verlauf bei 3 Patienten mit NSD-Karzinom

Name	H. W.	T. R.	S. E.
Gruppe	IV	IV	I
Alter, Geschlecht	47, ♂	57, ♀	27, ♀
Krankheitsdauer	7 Monate	8 Jahre	3 Monate
Anzahl der OP	4	2	2
Termin der OP	1972 und 1973	1978	1982
RR	150/90	120/80	145/90
Calcium (mval/l)	8,0	8,5	6,2
Phosphat	2,8 mg%	1,2 mval/l	1,9 mval/l
Alkalische Phosphatase	80	Norm	Norm
Parathormon	-	1061 pg/ml (675)	1800 pg/ml (80-270/c-terminal)
Calcium im Urin	28,4 mval/die	10,4 mval/die	18,5 mval/die
Lage	paratracheal nach hinten z. Oesophagus	intrathorakal unter Thymus	li. oberer SD-Pol
Gewicht	-	-	2 g
Verlauf	nach Nachresektion und 2. Rezidiv-OP 26.05.73 an Herz-Kreislaufversagen	6 Jahre nach OP ohne Hinweis auf Rezidiv in hausärztlicher Kontrolle; subj. Wohlbefinden	2 Jahre nach OP, ohne Hinweis auf Rezidiv; 1/4-jährliche Kontrolle durch Med. Poli.; subj. Wohlbefinden

Calciumabfall bei beiden Gruppen zu erfolgen.

Tab. 1 Postoperativer Calciumabfall von Adenomträgern und Patienten mit einem hyperplastischen Epithelkörperchen von Gruppe I - IV

Calciumabfall (mval/l)	Adenom		Hyperplasie	
	nach 24 h	48 h	nach 24 h	48 h
0 - 0,9			1	1
1 - 1,9	20	19	3	2
2 - 2,9	19	9	1	2
3 - 3,9	6	9		
4 - 4,9	3	2		
gesamt	48	39	5	5

3.6.7.2 Verhalten des Serum-Calciumspiegels unmittelbar postoperativ bei Patienten mit negativer Erstexploration

Von diesen 8 Patienten (Abb.7) zeigten 7 keinen bzw. einen nur unbedeutenden Abfall des Calciumwertes, dagegen zeigte 1 Patient einen deutlichen Abfall auf Werte im mittleren Normbereich, obwohl die Exploration negativ verlief (siehe auch 3.6.2); (Abb.15, x).

3.6.7.3 Verhalten des Serum-Calcium im Gesamtüberblick und unter der Berücksichtigung der Gruppenzugehörigkeit

Die Gegenüberstellung der prä- und postoperativen Serum-Calciumwerte zeigt Abb.15. Der postoperative Wert stammt aus der unmittelbaren postoperativen Phase in der Chir. Uni.-Klinik Tübingen, der präoperative Wert aus der präoperativen Untersuchung der überweisenen Ärzte.

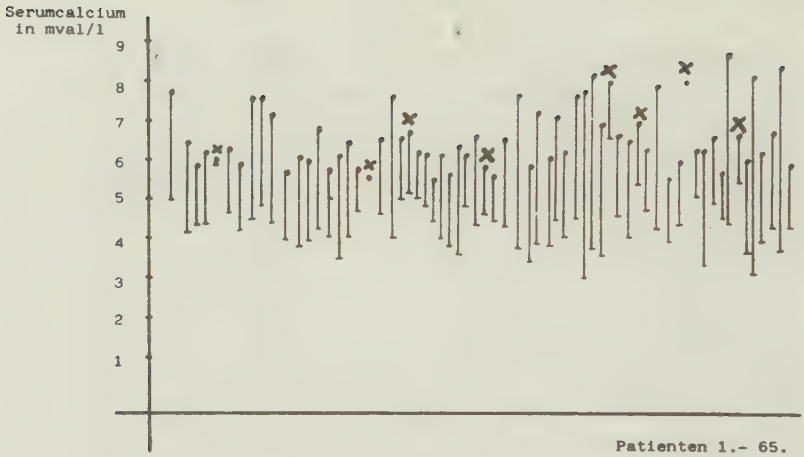


Abb. 15 Prä- und postoperative Serum-Kalziumwerte des 1.-65. Patienten (x = Patienten mit negativer Erstexploration)

Die tiefsten Serumcalciumkonzentrationen wurden 12 Stunden, spätestens 24 Stunden nach der Operation erreicht. Nur in 2 Fällen wurde ein späterer Calciumtiefpunkt nach 36 Stunden erreicht. Bei ausgeprägtem Calciumabfall lag der 12-Stunden-Wert im Durchschnitt bei 3,6 mval/l, der 24-Stunden-Wert konnte, falls nicht schon entsprechend eingegriffen wurde, Tiefstwerte bis 2,0 mval/l erreichen. Diese extrem niedrigen Spiegel bzw. dieser starke Abfall traten immer dann auf, wenn überhaupt nicht, unzureichend oder zu spät substituiert wurde.
Der Abfall des Serumcalciumspiegels war besonders bei Patienten mit ossärer Manifestation und deutlich erhöhter alkalischer Phosphatase zu beobachten. Wurde jedoch gleich nach Bekanntwerden des 12-Stunden-Wertes gezielt eingegriffen, konnte ein weiteres Absinken verhindert bzw. ein rasches Ansteigen auf Werte im unteren Normbereich erreicht werden.
Die Berücksichtigung der einzelnen Gruppen (Tab. 14) zeigt den besonders ausgeprägten Calciumabfall bei den Patienten mit ossärer Beteiligung. Aber auch Patienten, bei welchen radiologisch keine pathologischen Veränderungen am Skelettsystem im Sinne eines primären HPT

nachzuweisen waren, gab es ebenfalls ein ausgeprägtes Abfallen des Serumcalciums.

Tab. 19 Postoperativer Calciumabfall bei 65 operierten Patienten

Calciumabfall mval/l	Gruppe I		II		III		IV	
	nach 24h	nach 48h	nach 24h	nach 48h	nach 24h	nach 48h	nach 24h	nach 48h
0 - 0,9	2	3					2	3
1 - 1,9	16	15	1	1	2	2	11	7
2 - 2,9	15	7	3	2			2	2
3 - 3,9	1	3	3	4	1		2	3
4 - 4,9			2	1		1	2	1
gesamt	34	28	9	8	3	3	19	16

3.6.7.4 Komplikationen nach Parathyreoidektomie

Todesfälle, die auf diesen Eingriff zurückzuführen waren, gab es keine; ebenso keine Nachblutungen.
Bei 2 Patienten kam es zu irreversiblen Schädigung des N. recurrens, in einem Fall durch die vom Karzinom ausgehende Ummauerung, die schon präoperativ zur Heiserkeit führte, und im 2. Fall wurde bei einer Schilddrüsenresektion der Nerv durchtrennt. Bei diesem Patienten kam es postoperativ zu einem aryepiglottischen Ödem, das eine Tracheotomie erforderlich machte.

3.6.7.5 Patienten mit renaler Symptomatik (Gruppe I)

In dieser Gruppe konnten 27 der 34 Patienten 3 - 123 Monate nach der Revision der NSD beobachtet werden. Unter den 7 Patienten, über die keine weitere postoperative Information vorliegt, befindet sich 1 Patient mit klinisch persistierendem HPT nach 2 erfolglosen Halsexplorationen.
1 Patientin verstarb 8,5 Jahre nach der Operation am Herz-Kreislaufversagen bei Hyperkaliämie. In diesem Zeitraum war die Patientin bis auf eine zweimal rezidivierende Nephrourolithiasis, die operativ entfernt werden mußten, von seiten der NSD unauffällig. Die erneute Steinbildung wurde auf die eigenmächtige Anwendung von oralem Calcium und AT 10 zurückgeführt.

7 Patienten standen unter ständiger Kontrolle ihres Hausarztes; 15 Patienten wurde in 1/4-jährlichen Abständen in der Med. Poli-Klinik der Universität Tübingen untersucht, 2 Patienten alle 6 Monate im Katharinenhospital in Stuttgart, Abteilung für Nieren- und Hochdruckkrankheiten und 2 Patienten durch die betreuenden Urologen.

15 der 27 nachuntersuchten Patienten waren subjektiv beschwerdefrei und ohne klinischen Befund. 12 Patienten litten trotz Entfernung sämtlicher path. vergrößerter Epk weiterhin an einer renalen Symptomatik (Tab.20): 8 Patienten wiesen Reststeine auf, die bei 3 Patienten operativ entfernt werden mußten, in 2 Fällen spontan abgingen und in 3 Fällen beim letzten Untersuchungstermin noch vorhanden waren; bei 2 Patienten traten erneut Steine auf, jedoch ohne weiteren klinischen Hinweis auf ein HPT-Rezidiv.
Bei 2 Patienten mußte jeweils eine Niere entfernt werden. In einem Fall war die Niere durch eine ausgeprägte Nephrokalzinose mit rezidivierender Nephrolithiasis funktionsuntüchtig, in dem anderen Fall erfolgte die Nephrektomie wegen eines paranephritischen Abszesses.

3.6.7.6 Patienten mit ossärer Symptomatik (Gruppe II)

In dieser Gruppe konnten 8 Patienten 3 - 72 Monate postoperativ beobachtet werden (Tab.20). 5 Patienten standen unter halbjährlicher Kontrolle der Med. Poli-Klinik, 2 Patienten unter hausärztlicher Kontrolle und 1 Patient wurde in unregelmäßigen Abständen im Katharinenhospital in Stuttgart, Abteilung für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, untersucht. 6 Patienten waren bezüglich der ossären Symptomatik beschwerdefrei und zeigten eine zunehmende Besserung des Röntgenbefundes.
1 Patient gab bei der letzten Untersuchung (6 Monate postoperativ) nach wie vor Knochenschmerzen an, die auf eine verlängerte, postoperative Erholungsphase zurückzuführen ist, da eine enterale Resorptionsstörung für Vitamin D und Calcium vorliegt. Der 8. Patient zeigte trotz Exstirpation eines NSD-Adenoms eine zunehmende Einschränkung der Nierenfunktion bei schon präoperativ vorhandener Nephrokalzinose.

3.6.7.7 Patienten mit ossärer und renaler Symptomatik (Gruppe III)

Die postoperative Beobachtung bezog sich auf alle 3 Patienten (Tab.20) die sich über 3 - 7 Monate erstreckte.
In einem Fall stand der Patient unter der Kontrolle seines Hausarztes und war objektiv und subjektiv beschwerdefrei. Der 2. Patient mit klinisch persistierendem HPT wurde von der Med. Poli nachbetreut und verstarb 3 Monate nach der erfolglosen Exploration an den Folgen einer abdominellen Hysterektomie. Der 3. Patient wurde postoperativ von der Med. Klinik der Univ.-Tübingen nachbetreut. Neben einer endogenen Psychose, die schon seit 20 Jahren bestand, gab er noch Knochenschmerzen im Bereich einer präoperativ aufgetretenen Schambeinastfraktur an.

3.6.7.8 Patienten der Gruppe IV

19 der 21 Patienten wurden 2 - 108 Monate postoperativ beobachtet (Tab.20). Davon unterlagen 5 Patienten der ständigen Kontrolle des Hausarztes, 11 Patienten wurden in 1/4-jährlichen Abständen in der Med. Poli-Klinik untersucht und 3 Patienten durch die Chir. Univ.-Klinik Tübingen in unregelmäßigen Abständen nachbetreut.

Tab.20 Nachuntersuchung 3 - 123 Monate postoperativ bei 57 Patienten mit primärem HPT

	Manifestation			
nachuntersucht wurden	Gruppe I [renal] 27 von 34	Gruppe II [ossär] 8 von 9	Gruppe III [renal-ossär] 3	Gruppe IV [Hypercalciämie-Syndrom] 19 von 21
beschwerdefrei	15	6	1	13
Beschwerden	12	2	2	6
Ursachen	Reststeine : 8 -OP : 3 -Spontanabgang : 2 -noch vorhanden: 3 Neue Steine : 2 Z. n. Nephrektomie : 2	Knochenschmerzen: 1 Nephrocalcinose : 1	persist. HPT: 1 Knochenschmerzen : 1	persist. HPT : 2 chron. PN : 1 Polyadenomatose : 1 NSD-Ca.-Rezidiv : 1 Erbrechen, Anorexie, Übelkeit : 1

13 der 19 Patienten waren bezüglich ihrer präoperativen Symptomatik beschwerdefrei. 6 Patienten hatten weiterhin Beschwerden, die in 5 Fällen direkt mit dem primären HPT in Zusammenhang standen (der 6. Patient litt postoperativ an Erbrechen, Übelkeit und Anorexie wegen nutritiv toxischem Leberzellschaden):
1 Patient verstarb am 2. postoperativen Tag nach seiner 4. Halsrevision bei rezidivierendem NSD-Karzinom. Ein weiterer Patient verstarb 2 Jahre nach der Operation an den Folgen einer hypertensiven Enzephalopathie bei klinisch persistierendem HPT. 1 Patient litt weiterhin an einem klinisch persistierendem HPT, lehnte jedoch eine 3. Halsrevision wegen subjektivem Wohlbefinden unter einer Natrium-Zellulosephosphat-Behandlung ab. 1 Patientin zeigte eine Galaktorrhoe bei Hyperprolaktinämie bei V.a. Mikroadenom der Hypophyse (somit V.a. Polyadenomatose). Der 5. Patient zeigte 2 Monate nach der Operation die noch vorhandene chron. Pyelonephritis, die durch die präoperative Hyperkalzämie mitverursacht worden sei.

3.7 Der akute Hyperparathyreoidismus

Unter den 67 Patienten mit Verdacht auf primären HPT wurden 3 Patienten (Tab.21) mit den Zeichen einer schweren hyperkalzämischen Krise stationär aufgenommen.

Im Vordergrund stand die zerebrale Dysfunktion, die in Form von ausgeprägter Müdigkeit, Somnolenz oder Verwirrung vorlag. Weitere Symptome waren Polyurie/-dipsie bei 2 Patienten, Nausea, Erbrechen und Kopfschmerz bei jeweils einem Patienten. Die Krankheitsdauer war bei allen 3 Patienten sehr kurz und lag zwischen 2 und 5 Monaten. Nur eine Patientin hatte in Bezug auf den primären HPT mit Nierensteinen eine positive Anamnese.
Die Serum-Calciumbestimmung ergab Werte zwischen 6,8 - 8,1mval/l. Die weiteren Serum-Elektrolyte lagen im Normbereich, wie auch die Nierenfunktion bei allen 3 Patienten nicht eingeschränkt war. Das Serum-Parathormon war in allen Fällen deutlich erhöht.

Es konnte jeweils ein Adenom der NSD entfernt werden.

Tab.21 Befunde bei 3 Patienten mit akutem HPT

Anzahl:	3 Patienten		
Name	H. E.	V. L.	W. H.
Gruppe	II	IV	I
Alter, Geschlecht	76,♀	75,♀	78,♂
Krankheitsdauer	2 Monate	5 Monate	5 Monate
RR	150/90	160/75	150/80
Eiweiß	6,3	-	-
Calcium in mval/l	8,1	7,5	6,8
Phosphat in mg%	1,7	1,1	2,3
Na	144	Norm	Norm
K	3,3	Norm	4,5
Alkalische Phosphatase	388	411	292
Harnstoff	18	-	39
Kreatinin	1,3	1,0	1,0
Calcium im Urin	-	-	869 ng/24h (- 250 ng/24h)
Parathormon	1980 pg/ml (-270)		
path. anat. Befunde	Adenom	Adenom	Adenom
Gewicht	20 g	10 g	
Lage	typ. oben re.	typ. oben re.	typ. unten re.
Calcium post OP	4,5	-	4,2
Verlauf	geheilt; gute Nierenfunktion	geheilt; gute Nierenfunktion, subj. Wohlbefinden	geheilt

3.8 Ergebnisse -sekundärer Hyperparathyreoidismus-

3.8.1 Häufigkeit, Alter, Geschlecht und Anzahl der operativen Eingriffe

Das Patientengut der Chir. Universitätsklinik Tübingen umfaßt 13 Patienten mit sekundärem HPT, 5 Frauen im Alter zwischen 40 und 60 Jahren und 8 Männer im Alter zwischen 20 und 60 Jahren.
Der höchste Patientenanteil, sowohl bei den Frauen wie bei den Männern liegt mit jeweils 3 Patienten in der 4. Lebensdekade (Abb.16).

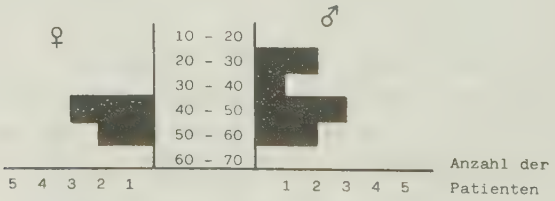


Abb.16 Altersverteilung des Patientengutes mit sekundärem HPT an der Chir. Uni-Klinik Tübingen

10 dieser 13 Patienten wurden einmal operiert, 1 Patient zweimal und 2 Patienten wurden nicht operiert, da in einem Fall die Patientin präoperativ verstarb, und im anderen Fall das Verhalten des Calciumspiegels nach Nierentransplantation abgewartet wurde.

3.8.2 Grundkrankheit, die zur Entwicklung des sek. HPT führte

Bei allen 13 Patienten führte eine Nierenerkrankung zur Entstehung des sekundären HPT (= renaler HPT).
Eine chronische Pyelonephritis führte bei 7 Patienten, zum Teil auf dem Boden einer diabetischen Nephropathie bzw. einer Anomalie der ableitenden Harnwege bei jeweils einem Patienten zur Niereninsuffizienz, die bei 5 Patienten eine mehrjährige chronische Hämodialyse (1 x 8 Jahre, 1 x 7 Jahre, 2 x 6 Jahre, 1 x 4,5 Jahre) erforderlich machte.
Bei 2 Patienten führte eine chronische Glomerulonephritis zur Niereninsuffizienz, die in einem Fall eine 6jährige Hämodialyse erforderlich machte.
Die familiäre, juvenile Nephronophthise führte bei 2 Patienten zur Entwicklung der Niereninsuffizienz mit Entstehung des sekundären HPT, sowie das ALPORT-Syndrom, das bei 1 Patienten eine 4jährige Hämodialysebehandlung erforderlich machte.

3.8.3 Nierentransplantation im Verlauf der Erkrankung

Vor der operativen Revision der NSD wurden 5 der 13 Patienten einer Nierentransplantation unterzogen.
2 dieser 5 Patienten befanden sich bei der operativen Revision der NSD wiederum seit 2 bzw. 3 Jahren an der Hämodialyse, da die transplantierte Niere wegen Abstoßungsreaktionen entfernt werden mußte bzw. nicht funktionsfähig war.
Die anderen 3 Patienten wurden 4, 6 bzw. 12 Monate nach erfolgreicher Nierentransplantation einer Revision der NSD unterzogen, da hier die Wiederkehr der Nierenfunktion durch das Auftreten einer persistierenden Hyperkalzämie den autonomen Charakter der NSD offenbarte (= tertiärer HPT).

3.8.4 Klinische Symptome

9 der 13 Patienten litten an Knochenschmerzen, die besonders im Rücken und in der unteren Extremität ausgeprägt waren. Gelenkbeschwerden in Knie und Hüfte gaben 7 der 13 Patienten an. Unter schwerem, oft unerträglichem Juckreiz litten 3 der 13 Patienten.
Schmerzen, die in die Muskulatur lokalisiert wurden, empfanden 4 Patienten; doch hier konnte nicht geklärt werden, ob es sich nicht eher um Knochen- bzw. Gelenkschmerzen handelte. Sie wurden daher in Tabelle 22 gesondert aufgeführt.
Da mehrere Symptome bei einem einzelnen Patienten auftraten, ergibt die Summation der Prozentzahlen einen Wert über 100%.

Tab. 22 Klin. Symptome des Tübinger Patientengutes mit sekundärem HPT

	Anzahl der Patienten
Knochenschmerzen	9 (69,2%)
Muskelschmerzen	4 (30,8%)
Juckreiz	3 (23,0%)
Gastrale Symptome	3 (23,0%)
Gelenkbeschwerden	7 (53,8%)
Müdigkeit	2 (15,4%)

3.8.5 Radiologische Befunde

10 der 13 Patienten wiesen eine ausgeprägte Osteoporose mit deutlichen Anzeichen einer Demineralisation auf. 5 Patienten hatten sich in ihrer Vorgeschichte eine path. Fraktur zugezogen bzw. wiesen Frakturen auf: Ein 48jähriger Patient bot eine Spontanfraktur des rechten Schenkelhalses, die durch eine Zyste verursacht wurde, desweiteren wurde bei diesem Patienten im Bereich des sternalen Endes der linken

Clavikula eine weitere Zyste ausgeräumt. Eine beidseitige Hüftkopflösung durch Zysten im Hüftkopf hatte ein Patient, eine Patientin litt 9 Monate vor der NSD-Operation im Bereich einer Zyste im linken Femur eine Fraktur nach Bagatelltrauma, die osteosynthetisch versorgt wurde. 1 Patientin wies zum Zeitpunkt der präoperativen Untersuchung im Bereich von Zysten in beiden Schlüsselbeinen Frakturen auf, sowie im Bereich der 3. und 4. Rippe rechts multiple Zysten.
1 Patient zog sich bei einem Bagatelltrauma eine Außenknöchelfraktur im Bereich zystischer Aufhellung zu.
Im Bereich der Hände zeigten 5 der 13 Patienten eine lamelläre Auflockerung der Corticalis mit vereinzelten, zystischen Aufhellungen im Bereich der Mittel- und Grundphalangen, teilweise mit Akroosteolysen und subperiostalen Resorptionszonen. Verkalkungen der arteriellen Gefäße wie Aorta, A. carotis int. und A. iliaca ext./int. zeigten im Röntgenbild 6 der 13 Patienten.
Zu multiplen Weichteilverkalkungen wie periartikulär im Bereich des Hüftgelenks, im Bereich der linken Calcaneus, im Bereich der Thoraxwand kam es bei 3 Patienten. Eine Nephrokalzinose wurde bei 2 Patienten nachgewiesen (Tab.23).

Tab. 23 Radiologische Befunde der Patienten mit sekundärem HPT an der Chir. Uni-Klinik Tübingen

	Anzahl der Patienten	
Frakturen	5	(8,5%)
Weichteilverkalkung	3	(23,1%)
Gefäßverkalkung	6	(46,1%)
Organverkalkung	1	(0,7%)
Osteoporose	10	(77,0%)
Cysten	5	(38,5%)
subperiostale Resorptionszonen	6	(46,1%)
Nephrocalcinose	2	(15,4%)

3.8.6 Klinisch-chemische Befunde

Eine Hyperkalzämie (>5,25mval/l) wurde bei 9 der 13 Patienten beobachtet, bei den übrigen 4 Patienten lag der Serum-Calciumwert im Normbereich. Die Aktivität der alkalischen Phosphatase wies bei 10 Patienten eine deutliche Erhöhung auf. Die Konzentration des Parathormons im Serum, bestimmt mit dem C-terminalen Immunoassay, war bei 9 Patienten, bei welchen diese Untersuchung durchgeführt wurde, deutlich erhöht.

Tab. 24 Laborbefunde der 13 Patienten mit sekundärem HPT an der Chir. Uni-Klinik Tübingen

	Anzahl der Patienten	
Normocalcämie	4	(4/13)
Hypercalcämie	9	(9/13)
Parathormonerhöhung	9	(9/9)
Alkalische Phosphatase↑	10	(10/13)

3.8.7 Knochenbioptische Befunde

Eine Beckenkammbiopsie wurde bei 4 Patienten entnommen. In allen Fällen ergab die Untersuchung eine renale Osteopathie mit fortgeschrittener Fibroosteoklasie, sowie mäßiggradiger Volumen- und Oberflächenosteoidose als Zeichen der Mineralisationsstörung.

3.8.8 Präoperative Lokalisationsdiagnostik

Der präoperative Nachweis von vergrößerten Epk gelang in 3 von 6 Fällen: 4 Patienten wurden einer computertomographischen Untersuchung des Halses und des vorderen Mediastinums unterzogen, in 2 Fällen wurden dabei vergrößerte Epk nachgewiesen. Jeweils einmal wurde eine Selen-Methionin Szintigraphie der NSD ohne Erfolg und eine Sonographie

mit Erfolg durchgeführt. Eine selektive Venenkatheterisierung der Halsvenen mit Bestimmung der Parathormonwerte wurde nicht durchgeführt.

3.9 Die operative Therapie

11 der 13 Patienten wurden einer Operation der Nebenschilddrüse unterzogen. Die Operationsfrequenz an der Chir. Univ.-Klinik Tübingen zeigt Abbildung 17.

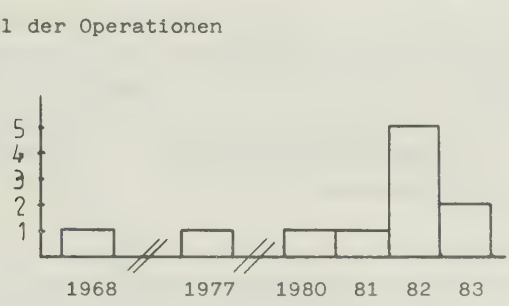


Abb.17 Operationsfrequenz in den Jahren 1968 bis März 1983 an der Chir. Uni-Klinik Tübingen bei Patienten mit sekundärem HPT

Bei 7 Patienten wurde eine totale Parathyreoidektomie mit Autotransplantation in die streckseitige Muskulatur eines Unterarmes, bei Dialysepatienten in den nicht Shunt-tragenden Arm, durchgeführt. Dabei mußte zum Auffinden nicht an typischer Stelle gelegener Epithelkörperchen bei 3 Patienten eine Hemithyreoidektomie durchgeführt werden.

Der intraoperative Befund bot ein buntes Bild unterschiedlichster Zusammensetzung: Bei 2 Patienten fanden sich jeweils 4 hyperplastische Epithelkörperchen, wovon 1 Epk bei einem Patienten intrathyreoidal lag, 2 weitere Patienten hatten jeweils 3 hyperplastische Epk und ein

Adenom, wovon bei einem Patienten 1 Adenom intrathyreoidal lag, 2 weitere Patienten hatten jeweils 2 hyperplastische Epk und 2 makroskopisch unauffällige Epk, wobei bei einem Patienten 1 hyperplastisches Epk intrathyreoidal lag und der 7. Patient bot die Kombination von 2 makroskopisch unauffälligen Epk, 1 hyperplastisches Epk und 1 NSD-Adenom.

Bei diesen 7 Patienten wurden alle, d.h. auch makroskopisch unauffällige Epithelkörperchen entfernt und das geeignete Epk für die Autotransplantation ausgewählt.
Zur Auswahl des für die autologe Transplantation vorgesehenen Epithelkörperchens diente sein morphologisches Erscheinungsbild sowie die Schnellschnittdiagnostik. In 3 Fällen wurde zur Autotransplantation makroskopisch und histologisch unauffälliges NSD-Gewebe verwendet, in 1 Fall diffus hyperplastisches NSD-Gewebe und in 3 Fällen nodulär hyperplastisches NSD-Gewebe (Tab.25).

Tab. 25 Histologie der verwendeten Autotransplantate bei den 7 Patienten mit totaler Parathyreoidektomie mit Autotransplantation

unauffällig, o. B. :	3
diffuse Hyperplasie :	1
noduläre Hyperplasie:	3

Bei den restlichen 4 Patienten bestimmte der intraoperative Befund die Ausdehnung des operativen Eingriffs:
Dem 1. Patienten wurden 3 diffus hyperplastische Epithelkörperchen entfernt, das 4. Epk, ebenfalls diffus hyperplastisch, wurde, nachdem es bei der Präparation mit der Pinzette verletzt wurde, in situ belassen.
Dem 2. Patienten wurde ein hyperplastisches Epk entfernt, die restlichen waren makroskopisch unauffällig und wurden in situ belassen.

Dem 3. Patienten wurden 2 NSD-Adenome und ein normales Epk entfernt, das 4. Epk konnte nach ausgiebiger Exploration nicht gefunden werden. Bei dem 4. Patienten wurde durch Hemithyreoidektomie ein intrathyreoidales Adenom der NSD entfernt, nachdem auf dieser Seite der Schilddrüse Epithelkörperchen nicht darzustellen waren und sich auf der anderen Seite 2 makroskopisch unauffällige Epk befanden, die belassen wurden. Eine zusammenfassende Darstellung des intraoperativen Befundes der 11 operierten Patienten mit Berücksichtigung der histologischen Begutachtung gibt Tabelle 26.

Tab. 26 Intraoperativer Befund beim Tübinger Patientengut mit sekundärem HPT

Gesamtzahl der dargestellten Epk	histologische Anzahl, Klassifikation und Lage
3 Epk:	1 Adenom intrathyreoidal, 2 unauffällige Epk in typischer Position
3 Epk:	2 x Adenom und 1 unauffälliges Epk in typ. Position
4 Epk:	alle nodulär hyperplastisch, eines intrathyreoidal, die restlichen intyp. Position
2 x 4 Epk:	alle diffus hyperplastisch in typischer Position bei 2 Pat.
4 Epk:	1 Adenom, 1 nodulär hyperplastisches Epk, 2 unauffällige Epk in typischer Position
4 Epk:	2 diffus hyperplastische Epk, 1 unauffälliges Epk in typ. Position, 1 unauffälliges Epk im hinteren oberen Mediastinum
4 Epk:	1 Adenom, 3 x noduläre Hyperplasie, eines im vorderen oberen Mediastinum, die Restlichen in typ. Position
4 Epk:	1 Adenom intrathyreoidal, 3 x diffus hyperplastische Epk an typ. Position
4 Epk:	2 diffus hyperplastische Epk, davon eines intrathyreoidal, 2 unauffällige Epk in typischer Position
1 Epk:	1 hyperplastisches Epk, keine weiteren vergrößerten Epk

3.10 Histologie der entfernten Epithelkörperchen

Die histologische Klassifikation geht schon teilweise aus Tab. 26 hervor, sie soll aber wegen der Berücksichtigung aller durchgeführten Operationen noch einmal besondere Erwähnung finden: Insgesamt wurden 39 Epithelkörperchen bei 11 Patienten entfernt, darunter fielen 6 Adenome der NSD, 16 diffus hyperplastische Epk, 8 nodulär hyperplastische Epk und 9 unauffällige Epk (Tab.27).

Tab. 27 Histologie der entfernten Epithelkörperchen bei Patienten mit sek. bzw. tertiärem HPT

Adenome	6
diffus hyperplast. Epk.	16
nodulär hyperplastische Epk.	8
unauffällige Epk	9
	39

3.11 Postoperativer Verlauf

3.11.1 Komplikationen nach Parathyreoidektomie

Todesfälle, die auf diesen Eingriff zurückzuführen waren sowie Nachblutungen, die zur Revision der Halsorgane führten, gab es keine. Bei einer Patientin bestand neben einer Alteration des cutanen Radialisastes eine Läsion des N. recurrens sowie eine lagerungsbedingte Schädigung des N. accessorius. Ein Patient entwickelte am linken Wundpol einen Abszeß, der gespalten werden mußte.

3.11.2 Verhalten des Serumcalciumspiegels unmittelbar nach der Operation

Alle 11 Patienten zeigten einen Abfall des Serumcalciums innerhalb der ersten 24 Stunden von mindestens 0,7mval/l und maximal 4,2mval/l. Der durchschnittliche Calciumabfall lag bei den Patienten mit totaler Parathyreoidektomie und Autotransplantation bei 2,1mval/l, bei den übrigen Vorgehensweisen bei 1,7mval/l innerhalb der ersten 24 Stunden (Abb.18).

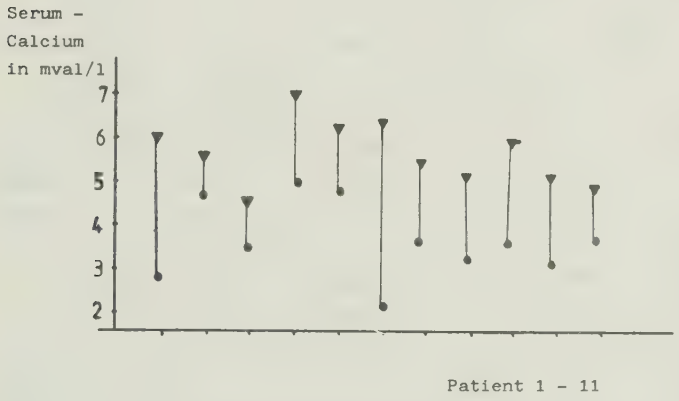


Abb.18 Operationsbedingter Serum-Calcium-Abfall bei 11 operierten Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden

Bei 3 der 7 Patienten mit totaler Parathyroidektomie und Autotransplantation kam es trotz intensiver Calciumsubstitution innerhalb der ersten 72 Stunden nach der Operation zu Serumcalcium-Werten bis zu 2,0mval/l. Bei den 4 Patienten mit anderen operativen Vorgehensweisen befanden sich die Serumcalcium-Werte nach 48 Stunden im unteren Grenzbereich.
Eine Bestimmung des Serumparathormons wurde innerhalb der ersten 7 Tage nicht durchgeführt.

3.11.3 Postoperativer Verlauf bei den 3 nierentransplantierten Patienten nach totaler Parathyreoidektomie mit Autotransplantation

Diese 3 Patienten wurden in einem Zeitraum von 10 - 26 Monate nach der Operation alle 6 Wochen durch die Transplantationsambulanz der Chir. Univ.-Klinik Tübingen bzw. durch die nephrologische Ambulanz des Katharinenhospitals in Stuttgart untersucht.
Alle 3 Patienten zeigten in obengenannten Zeitraum eine zufriedenstellende Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance von ca. 60 ml/min. 2 der 3 Patienten zeigten Serum-Calciumwerte, die sich im mittleren Normbereich (4,2 - 5,0mval/l) bewegten; der andere Patient zeigte Werte im oberen Normbereich bzw. leicht erhöhte Werte (5,2 - 5,9 mval/l). Die Bestimmung des Parathormons im Serum sowie die seitengetrennte Parathormonbestimmung brachten unterschiedliche Ergebnisse: Der 1. Patient zeigte Parathormonwerte im Normbereich, sowie einen Konzentrationsgradienten von 1,63 zwischen dem autotransplantattragenden Arm und dem Anderen. Der 2. Patient zeigte im Verlauf des postoperativen Zeitraums eine allmähliche Zunahme des Parathormons auf Werte, die oberhalb der Norm lagen. Der Konzentrationsgradient betrug 1,2. Der 3. Patient zeigte im postoperativen Verlauf immer wieder stark erhöhte Parathormonwerte im peripheren Blut von 2355 pg/ml und 2002 pg/ml im C-terminalen Assay mit einem Normbereich von 80 - 300 pg/ml. Die anderen Parathormonwerte waren leicht erhöht, das Verhalten der Laborparamter dieses Patienten mit erfolgter medikamentöser Therapie bis zum 22.08.1983 zeigt Abb.19. Der Konzentrationsgradient war mit 2,5 sehr ausgeprägt.
Die Aktivität der alkalischen Phosphatase lag bei 2 Patienten im Normbereich zwischen 40 - 190 IE/l. Der Patient mit dem ausgeprägten Konzentrationsgradienten zeigte Werte, die leicht erhöht waren (170 - 345 IE/l).

Alle 3 Patienten waren postoperativ beschwerdefrei; die einzige Patientin mit einer renalen Osteopathie zeigte fortschreitende Kalksalzeinlagerung mit dem Verschwinden der Knochenschmerzen. Die Substitution mit Calcium und Vitamin D beschränkte sich nur auf die ersten Tage nach der Operation.

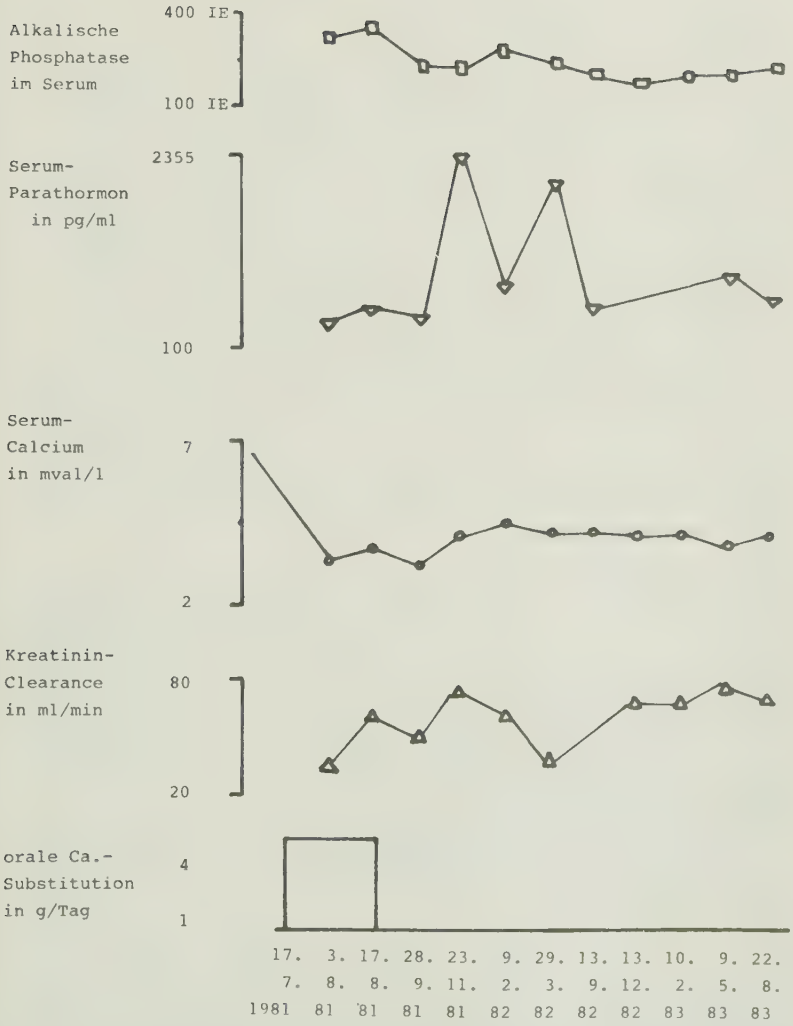


Abb. 19 Postoperativer Verlauf eines Nierentransplantierten Patienten (12/80) nach totaler Parathyreoidektomie mit Autotransplantation (7/81)

3.11.4 Postoperativer Verlauf bei 5 dialysepflichtigen Patienten

Alle 5 Patienten standen in einem Zeitraum von 11 - 23 Monaten nach der Operation unter ständiger Kontrolle des Reha-Zentrum in Langensteinbach bzw. ihres Dialysezentrums.
Bei 4 der 5 dialysepflichtigen Patienten wurde eine totale Parathyreoidektomie mit Autotransplantation durchgeführt. 2 dieser 4 Patienten (Abb.20) zeigten trotz einer oralen Calciumsubstitution von mehr als 1 g pro Tag Serum-Calciumwerte zwischen 2,6 und 4,1 mval/l. Die Parathormonwerte lagen bei wiederholten Bestimmungen oberhalb des Normbereiches, entsprechend war auch die Aktivität der alkalischen Phosphatase erhöht (430 - 703 IE/l). Der seitengetrennte Konzentrationsunterschied, der nur bei 1 Patienten bestimmt wurde, betrug 1,4. Bei allen 4 Patienten kam es unmittelbar nach der Operation zum Verschwinden der Knochenschmerzen und des quälenden Juckreizes. Alle 4 Patienten fühlten sich zunehmend wohler. Durch diese Zustandsänderung kam es zur Mobilisierung der Patienten, welches zusammen mit dem reduzierten PTH-Serumspiegel eine Besserung der fortgeschrittenen Knochendefekte bewirkte (langsam beginnende Remineralisierung, Reduzierung der ossären Defekte).
Bisher sind von diesen 4 Patienten 2 an den Folgen der terminalen Niereninsuffizienz bzw. an den Folgen eines Verkehrsunfalls 23 Monate nach der Operation verstorben; bei einem dieser verstorbenen Patienten wurde 4 Monate nach der Operation eine 2/3-Resektion eines Lokalrezidivs des Autotransplantats vorgenommen. Die Histologie des resezierten, autotransplantierten Gewebes zeigte nodulär hyperplastisches NSD-Gewebe, den gleichen Befund wie das ursprünglich Transplantierte, also keine Dignitätsveränderung.
Einen Überblick über Transplantatfunktion und klinischen Verlauf aller Patienten mit totaler Parathyreoidektomie und Autotransplantation gibt Tab.28.

Bei dem 5. dialysepflichtigen Patienten, bei welchem 2 Adenome und 1 unauffälliges Epk entfernt worden sind, bestanden 13 Monate nach der Operation immer noch Knochenschmerzen bei Hyperphosphatämie, Hypokalzämie, erhöhter alkalischer Phosphatase und PTH; lediglich der Pruritus war verschwunden. Eine Röntgenkontrolle des Skelettsystems wurde in diesem Zeitraum nicht durchgeführt.

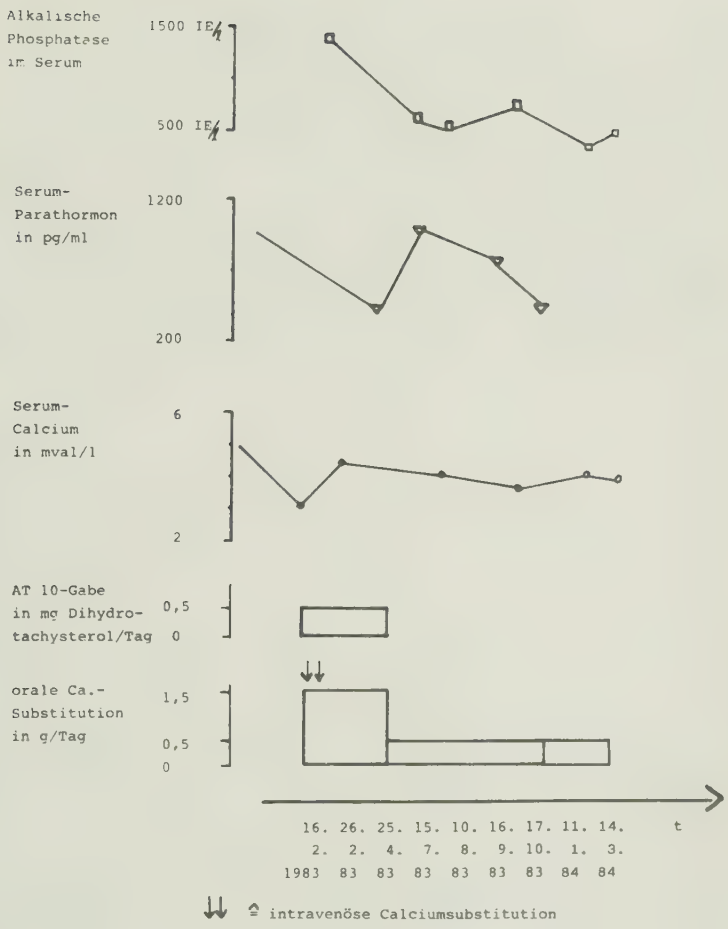


Abb. 20 Postoperativer Verlauf eines dialysepflichtigen (seit 1975) Patienten nach totaler Parathyreoidektomie mit Autotransplantation

3.11.5 Postoperativer Verlauf von 3 Patienten, die weder dialysepflichtig noch nierentransplantiert sind und die nicht einer standardisierten Operationsmethode unterzogen wurden

2 Patienten mit einer ausgeprägten hyperparathyreoiden Symptomatik starben unmittelbar in der postoperativen Phase am 7. bzw. 20. postoperativen Tag an den Folgen der terminalen Niereninsuffizienz.
Der 3. Patient mit einem Bartter-Syndrom wurde in einem Zeitraum von 48 Monaten nach der Operation durch die Med. Poli-Klinik in 1/4-jährlichen Abständen untersucht. In diesem Zeitraum hatte er bei subjektivem Wohlbefinden Serum-Calciumwerte und Parathormonwerte im oberen Normbereich und Serumkreatininwerte, die sich im Bereich von 1,6 - 3,0 mg% bewegten. Da das Bild des sekundären HPT präoperativ nur gering ausgeprägt war, wurde postoperativ lediglich die Nierenfunktion, der Serum-Calcium- und Parathormonspiegel kontrolliert.

Tab. 28 Transplantatfunktion, Klinischer Verlauf beim Tübinger Patientengut nach Totaler Parathyreoidektomie mit Autotransplantation

	Alter (Jahre)	Wochen seit Transpl.	Art des transpl. Gewebes	Ca mval/l	Labor Phos. mval/l	AP IE	Calcium Substit.	PTH tr pg/ml	PTH non pg/ml	weiterer Verlauf
W.K. f	54	104	nodulär hyperpl.	4,29	3,0	241	-	890	360	gute Nierentransplantatfunktion (Krea 1,2mg%/ Krea-Clear. 60ml/min.
W.A. m	27	72	unauffällig	4,49	2,0	77	-	281	172	gute Nierentransplantatfunktion Krea 1,3mg%
M.B. m	22	24	unauffällig	4,1	3,1	592	0,5 gr	1175	845	Dialyse, zunehmende Mobilisierung
A.W. f	48	40	nodulär hyperpl.	4,93	1,7	118	-	434	391	gute Nierentransplantatfunktion Krea 1,6 mg%
H.B. m	58	66	unauffällig	4,41	4,5	160	-	663	649	Dialyse, Tod 24 Monate post OP
H.S. m	44	74	diffus hyperpl.	4,27	6,2	151	-	451	403	Dialyse
M.R. m	31	ca.100	nodulär hyperpl.	2,6	3,7	434	4 gr	nicht bestimmt		Tod ca. 23 Monate post operativ

4 Diskussion

4.1 Diskussion zu Vorbemerkungen zum HPT

4.1.1 Ätiologie des HPT

Während beim sekundären HPT eine bestimmte Grundkrankheit zur Entstenung und Entwicklung dieses Krankheitsbildes führt, ist die Ätiologie beim primären HPT nicht bekannt.
Reiss und Canterbury stellten die Hypothese auf, daß der primäre HPT, ebenso wie der sekundäre HPT als Folge einer langdauernden endogenen oder exogenen Stimulation der Epk entsteht, die zunächst zur Hyperplasie und später zur Adenomentwicklung führt. Die Einteilung in primären, sekundären und tertiären HPT sollte daher aufgegeben werden, und die Einteilung in hyper-, normo-, hypokalzämischer HPT vorgenommen werden. Als stimulierende Faktoren könnten Calciummangelzustände, hypokalzämisch wirkende Hormone sowie eine Hypomagnesiämie in Frage kommen, die aus verschiedener Ursache zur Stimulation der NSD führt. Trotz Entfernung des Adenoms könnte die fortbestehende Stimulation für Rezidive verantwortlich sein (Reiss und Canterbury, 1974).

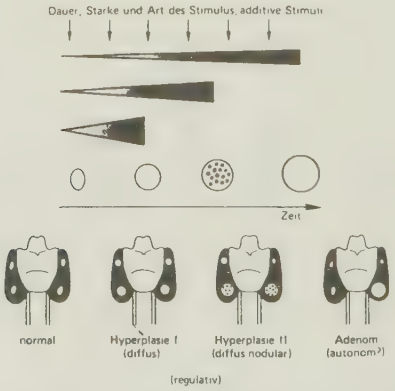


Abb. 21 Schematische Darstellung der Entwicklung des HPT. Oben der dynamische Verlauf, unten die feingeweblichen Veränderungen (aus Hesch, 1980, Extraglanduläre Ursachen des HPT)

In der endokrinologischen Pathophysiologie und Pathologie stellen heute Hyperplasie und Adenome von endokrinen Drüsen sowie ihre Übergangsformen eine Folge einer in die Synthese- und Sekretionsabfolge eingreifenden Regulationsstörung der Hormonbiosynthese im Sinne einer Antwort auf extraglanduläre Funktionsstörungen dar. Die Angriffspunkte solcher Regulationsstörungen erstrecken sich von den Transkriptions-Translationsprozessen über die Fragmentierung des Parathormons bis zur Exozytose der Sekretgranula. Hierbei dürfte die adrenerge Stimulation der NSD sowie die Stimulation durch gastrointestinale Hormone eine Rolle spielen (Hesch, 1980).

Auch Binswanger und Wernly definieren den primären HPT als einen Zustand vermehrter Sekretion von Parathormon, ohne daß ein physiologischer Sekretionsstimulus erkennbar ist (Binswanger und Wernly, 1978). Diese Definition ist nach dem heutigen Kenntnisstand formuliert und schließt eine Identifikation der stimulierenden Faktoren bzw. ein neues pathophysiologisches Verständnis für die Genese des primären HPT durch künftige Untersuchungen nicht aus.
Die pathomorphologischen Substrate im Patientengut der Chir. Univ.-Klinik Tübingen stützen obige Hypothese. Abgesehen von den 3 NSD-Karzinomen gleicht sich das Bild der morphologischen Substrate. Es finden sich sowohl beim primären wie beim sekundären HPT diffuse und noduläre Hyperplasien sowie Adenome, wobei der Eindrüsenbefall beim primären HPT 84,6% betrug und der Vierdrüsenbefall beim sekundären HPT in 45,4% der Fälle angetroffen wurde. Die Frage aber, warum die Hypokalzämie beim sekundären HPT als stimulierender Faktor nur 1 Epk stimuliert und die restlichen Epk sowohl makroskopisch wie histologisch unauffällig sind, bleibt ungeklärt.
Um in der Frage nach der Ätiologie weiterzukommen, gehen Maurer und Hedinger einen anderen Weg. Ihrer Meinung nach ist es nach wie vor nicht geklärt, ob Adenome echte, d. h. autonome Adenome darstellen, oder großknotige Hyperplasien. Untersuchungen von Fialkow stellen durch den Nachweis des polyklonalen Ursprungs die Tumornatur in Frage (Maurer und Hedinger, 1979).
Bei induzierter Hyperkalzämie zeigen jedoch Hyperplasie und Adenom eine unterschiedliche Sekretionsdynamik (Reiss und Canterbury, 1974). Untersuchungen von Tisell und Mitarbeitern stellen die Röntgenbe-

strahlung des Halses in den Vordergrund der Genese des HPT. 15% ihrer Adenompatienten wiesen eine Vorbestrahlung des Halses auf (Tisell et. al., 1981). Im Patientengut der Chir. Univ.- Klinik Tübingen gab es dagegen keine Anzeichen dieser Genese.

4.1.2 Manifestationsformen des primären HPT

Beim primären HPT sind verschiedene Manifestationsformen bekannt: Die renale Manifestation, die ossäre Manifestation, die Kombination von beiden Formen und das Hyperkalzämiesyndrom, welches in den verschiedensten Organen zu mehr oder weniger typischen Funktionsstörungen führt. Diese unterschiedliche Organmanifestation wirft nunmehr die Frage auf, warum es bei einer Mehrsekretion von Parathormon, also eines einzigen pathophysiologischen Agens, in einem Fall nur die Nieren als Erfolgsorgan hat, den Knochen jedoch unberührt läßt, sich in einem anderen Fall gerade umgekehrt verhält. Hesch und Hehrmann sehen dafür die verschiedenen Parathormon-Spezies verantwortlich, die durch unterschiedlich reagierende Parathormon-Peptide am jeweiligen Rezeptor bedingt sind (Hesch und Hehrmann, 1977).
Eine andere Erklärung der unterschiedlichen Manifestationsformen geben Bartsch und Mitarbeiter. Ihrer Meinung nach stellt sich die Frage, ob es sich beim primären HPT ohne radiologisch nachweisbaren Knochenveränderungen um einen Zustand mit besonders starker Kalzitoninsekretion handelt, die die Wirkung des Parathormons am Knochen kompensiert (Bartsch et al., 1974). Auch für Klempa spielen bei den unterschiedlichen Manifestationsformen kompensatorische Vorgänge eine Rolle, die an den verschiedensten Stellen des pathophysiologischen Gesamtprozesses lokalisiert sein können, wie z. B. die Freisetzung von Kalzitonin bei Hyperkalzämie, die regulative Steigerung der intestinalen Calciumresorption sowie die Steigerung der Vitamin D-Synthese (Klempa, 1981).

4.2 Diskussion zu Ergebnissen, primärer HPT

4.2.1 Geschlechts- und Altersverteilung

Das deutliche Überwiegen der weiblichen Patienten gegenüber den männ-

lichen in einem Verhältnis von 2:1 bzw. 3:1 entspricht den in der Literatur angegebenen Zahlen (Purnell et al., 1974, Bruining et al., 1981, Mayor und Schmucki, 1982), wobei dem Hormonhaushalt eine wesentliche Rolle zukommt, da die Erkrankung in der Menopause im Vergleich zu den jüngeren Altersgruppen, sowie gegenüber dem anderen Geschlecht bedeutend häufiger vorkommt. Inwieweit weitere ätiologische Faktoren eine Rolle spielen, ist bisher noch nicht geklärt.
Bei der Betrachtung der Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Symptome erkennt man nur eine geringe Verschiebung zu Gunsten der jüngeren Altersgruppen, obwohl ein Krankheitsverlauf von mehreren Jahren keine Seltenheit war. Im Durchschnitt ergab sich eine Verschiebung um 2,4 Jahre. Durch die Zunahme routinemäßig durchgeführter Calciumbestimmungen wird die Erkrankung heute häufiger als früher diagnostiziert, was insbesondere noch asymptomatische Formen des primären HPT erkennen läßt. Der Zeitraum bis zum Auftreten der ersten Symptome ist aber durch die Anamnese nicht zu erfassen und unterliegt äußeren Zufallsfaktoren. Daher ist es unmöglich, eine Aussage über die Dauer des präsymptomatischen Stadiums zu treffen.

4.2.2 Symptome und klinische Befunde

Die Symptomatik der Erkrankung ist besonders vielfältig, da der Calciumspiegel die Funktion zahlreicher Organe beeinflußt und nur die direkte Parathormonwirkung am Skelett charakteristische Veränderungen hinterläßt. Kistler spricht in diesem Zusammenhang von der Chamäleonkrankheit, da bei seinem Patientengut die Variabilität des Erscheinungsbildes ausgesprochen hoch war (Kistler, 1976).
Neben den klassischen Formen der renalen und ossären Manifestation finden sich 2 weitere Formen, die heute zunehmend beobachtet werden: Zum einen findet sich eine Form des HPT, die keine Organveränderungen, sondern lediglich funktionelle, klinische Symptome erkennen läßt, und zum anderen die Form des asymptomatischen HPT, die keine klinischen Symptome aufweißt, sondern nur durch eine grenzwertige Hyperkalzämie imponiert.
Der größte Anteil der Patienten zeigt eine renale Manifestation in 60 - 75% der Fälle, wobei die Angaben in der Literatur je nach Her-

kunft des Patientengutes (urologisch-internistisch-neurologisch) stark differieren (Purnell et al., 1974, Klempa, 1981, Mayor und Schmucki, 1982). Nach Mayor und Schmucki liegen in einem nicht ausgewählten Krankengut der Anteil, der durch HPT-verursachten Harnkonkremente bei 1-2%; bei Nephrolithiasisrezidiven hingegen zwischen 10-15%. Sie geben für 340 Patienten des Universitätsspital Zürich eine Häufigkeit von 73% für die renale Manifestation an, wobei 71% des Patientengutes einseitige oder beidseitige Nierensteine aufwiesen (Mayor und Schmucki, 1982).
Bei der Auswertung von 1000 Patienten mit Nephrolithiasis durch Terhorst in den urologischen Kliniken Aachen und Bad Mergentheim fand sich bei 1,5% ein primärer HPT, der Anteil von HPT-Patienten bei rezidivierender Nephrolithiasis erreichte jedoch nur 8,5% (Terhorst, 1978). Infolge dieser Steinbildungen müssen sich diese Patienten oftmals mehrmaligen Operationen zur Entfernung der Steine unterziehen. Rothmund berichtet in diesem Zusammenhang von 79 Patienten mit einer renalen Manifestation, die sich 61 Voroperationen an den Nieren und ableitenden Harnwegen unterziehen mußten. Im Patientengut der Chir. Univ.-Klinik Tübingen mußten sich 23 der 37 Patienten mit renaler Manifestation 34 operativen Eingriffen unterziehen, was in etwa den Angaben von Rothmund entspricht (Rothmund et al., 1979).

Die wesentlich seltenere, jedoch prognostisch viel ernsthafter zu bewertende Manifestation an den Nieren ist die Nephrokalzinose. Der Röntgennachweis zeigt stets ein Spätstadium der Affektion (Binswanger und Wernly, 1978). Terhorst konnte bei 6% seines Patientengutes eine Nephrokalzinose nachweisen, was auch dem Auftreten im Patientengut der Chir. Univ.-Klinik Tübingen entspricht (Terhorst, 1978). Die zweitgrößte Gruppe in unserem Patientengut ist die Gruppe IV, in welcher weder Nephrolithiasis noch Knochenveränderungen auftraten, sondern funktionelle, klinische Beschwerden bzw. die asymptomatische Verlaufsform im Vordergrund steht. In dieser Gruppe findet sich knapp ein Drittel (31,4%) unseres Patientengutes. Der hohe Anteil dieser Gruppe am Gesamtpatientengut ist damit zu erklären, daß in den letzten Jahren der Anteil der zufällig entdeckten HPT-Patienten zunehmend anstieg (siehe Abb. 6). Der Anteil am Gesamtpatientengut dieser Gruppe beträgt bei Kistler in einer Arbeit von 1976 lediglich 15,8% (Kistler,

1976).

Die Häufigkeit radiologisch oder chirurgisch verifizierter Ulcera duodeni/ventriculi liegt nach einer Literaturzusammenstellung von Ammann (Ammann, 1978) zwischen 7,7 und 30,5%, was bei insgesamt 928 Fällen einem durchschnittlichem Auftreten von 14,2% entspricht. Er selbst konnte nur bei 9% von 152 Patienten mit einem primären HPT ein Ulcus nachweisen, was auch dem Auftreten in unserem Patientengut entspricht (8,9%).
Für Rothmund ist das Auftreten von Ulcera duodeni/ventriculi nicht überzufällig häufig, da der Anteil von Ulcuspatienten in einer unausgewählten Kontrollgruppe der Häufigkeit von Ulcera bei Patienten mit primärem HPT entspricht.

Eine klinisch und biochemisch objektivierte akute Pankreatitis im Zusammenhang mit einem primären HPT trat in unserem Patientengut 3-mal auf (4,5%). Nach Literaturangaben liegt die Pankreatitis inzidenz zwischen 4 und 5% (Kistler, 1976, Ammann, 1978, Rothmund, 1979). Eine Literaturzusammenstellung von Ammann über die Pankreatitishäufigkeit beim primären HPT in Europa von 1965 ergab eine Häufigkeit von 6,2%. Diese Zahl ist vielleicht deshalb so hoch, weil darin diejenigen Autoren besonders stark vertreten sind, die auch nach leichteren Formen der Pankreatitis sehr sorgfältig gesucht haben. Rothmund gibt eine Pankreatitishäufigkeit von 14% an und begründet diesen hohen Anteil mit der vorgeschalteten Auswahl des Patientengutes (Rothmund, 1979).

Eine ossäre Manifestation des primären HPT hatten 12 Patienten (17,9%). Histologisch steht die Aktivierung der Knochenresorption durch Osteoklasten im Bereich des gesamten Endostes sowie im Inneren der Knochentrabekel im Vordergrund. Als Ersatz wird abnormer Faserknochen gebildet. Bei totaler Auflösung des Knochens und Ersatz durch fibröses Gewebe entsteht das Osteoklastom. Eine echte osteomalazische Komponente ist selten (Binswanger und Wernly, 1978). Folgende Veränderungen werden unterschieden:
Subperiostale Resorptionen - Sie sind beim primären und sekundären HPT in der Regel das verläßlichste und häufigste radiologische Zeichen.

Eine Schlüsselfigur für die Diagnose eines primären HPT stellen die Hände dar, insbesondere die Radialseite der Mittelphalangen II und III. Bei ausgeprägter ossärer Manifestation finden sie sich an der medialproximalen Seite von Tibia, Humerus und Femur, sowie an der Lamina dura der Zahnalveolen. Resorptive Veränderungen finden sich auch an den Ansatzstellen von Sehnen und Bändern, wie z. B. an der Plantarseite des Calcaneus, am Sitzbein, an der Symphyse, am Trochanter femoris, am Tuberculum maius humeri sowie an der Unterseite der Clavicula. Das pathomorphologische Substrat der Akroosteolyse unterscheidet sich nicht von der Resorption, sondern stellt lediglich einen quantitativen Unterschied dar. Typische Prädilektionsstellen sind die Endphalangen und vor allem auch das laterale Claviculaende (Lechner et al., 1982).

Zystische Veränderunge - Solitäre oder multiple zystische Veränderungen beim HPT sind bei der primären Form wesentlich charakteristischer und häufiger (10-25%) als beim sekundären HPT. Die Größe der Zysten ist variabel. Die häufigsten Lokalisationen sind lange Röhrenknochen, Becken, Mandibula; sie können aber auch in allen anderen Skelettabschnitten vorkommen. Sie imponieren als scharf begrenzte, rundliche bis ovale expansive, osteolytische Prozesse. In den langen Röhrenknochen liegen die Zysten als braune Tumoren anfangs typischerweise exzentrisch. Im Zystenbereich kommt es nicht selten, insbesondere in stark belasteten Skelettabschnitten, wie im proximalen Femurbereich, zu pathologischen Frakturen (Lechner et al., 1982, Schweikert und Kirschner, 1978, Thurn und Bücheler, 1982).

Gewebsverkalkungen - Als Folge des erhöhten CaP-Produktes kommt es beim sekundären HPT in zahlreichen Geweben und Organen zu mikroskopischen und auch makroskopischen Kalkablagerungen, die dann röntgenologisch nachweisbar sind. Für den primären HPT ist hingegen ein häufigeres Auftreten der Chrondokalzinose charakteristisch. Häufige Lokalisationen periartikulärer Kalkablagerungen sind Schulter, Ellbogen, Hüfte, Knie, Sprung- , Hand- und Fingergelenke.
Ausgeprägte Arterienverkalkungen durch Kalkeinlagerung in Intima und Media, insbesondere der distalen Extremitätengefäße sowie Verkalkungen in Myokard, Lunge und Skelettmuskel mit einem erheblichen Gehalt

an Magnesium sind für den fortgeschrittenen sekundären HPT ziemlich charakteristisch. Calciumphosphatablagerungen in der Haut sind die Ursache eines nicht stillbaren Pruritus, die zum Teil von Phosphatkalkablagerungen in der Konjunktiva (Syndrom der roten Augen) und von Bandkeratitis begleitet sind (Lechner et al., 1982, Binswanger, 1975). Die Organverkalkungen finden sich in Form von meist kleinfleckigen Parenchymverkalkungen oder als Steinbildungen, die besonders in der Niere (Nephrolithiasis, Nephrokalzinose), weniger im Pankreas (Parenchym- und Gangverkalkungen) Bedeutung haben.
Die Häufigkeit der Pankreasverkalkung lag nach Lechner zwischen 7 und 30% (Lechner et al., 1982). Als häufigster Befund wurde bei der Hälfte der Patienten Akroosteolysen und subperiostale Resorptionszonen nachgewiesen. Schweikert fand eine doppelt so hohe ossäre Verlaufsform von 38%, wobei es bei 8 Patienten (12%) zu pathologischen Frakturen kam (1,5% in Tübingen). Es vergeht allerdings geraume Zeit bis am Knochen makroskopisch, d.h. röntgenologische Veränderungen von Krankheitswert feststellbar sind. Zwei Drittel der Kranken lassen derartige Zeichen vermissen (Ziegler, 1976, Schweikert und Kirschner, 1978).

Die charakteristischen Manifestationsformen mit Beteiligung der Nieren, des Skelettsystems und das Hyperkalzämie-Syndrom, waren zwar immer noch häufigster klinischer Ausdruck des primären HPT, doch werden aufgrund zunehmender Kenntnis des Krankheitsbildes primärer HPT lange, schwere und typische Krankheitsverläufe mit mehrfachen Voroperationen seltener, so daß 6 Patienten rein zufällig ohne jegliche Symptomatik bei Routineuntersuchungen entdeckt wurden und bei 4 Patienten die Abklärung einer Hypertonie zur Diagnose führte. Ein Zusammenhang zwischen Hypertonie und primärem HPT wird zwar diskutiert, endgültige Beweise dazu stehen aber noch aus. Immerhin hatten 17 Patienten (25,4%) des Gesamtpatientengutes eine Hypertonie mit diastolischen Blutdruckwerten von 95 mmHg und darüber bzw. systolische Blutdruckwerte von mindestens 150 mmHg. Die Häufigkeit der Hypertonie wird in der Gesamtbevölkerung mit 12 - 26% angegeben. Die Häufigkeit der Hypertonie nimmt mit steigendem Lebensalter zu (Wechsler et al., 1980). Damit entspricht die Hypertonierate beim primären HPT der Häufigkeit in einer Normalbevölkerung und tritt beim primären HPT nicht überzufällig auf.

Die zusätzlich vorhandenen Krankheiten im Patientengut zeigen eine Häufung von Störungen endokriner Drüsen: Bei 6 Patienten (9%) wurde ein manifester Diabetes mellitus festgestellt, und 22 Patienten hatten eine Struma diffusa/nodosa. Nach Angaben von Gutsche ist in der BRD bei 2 - 3% der Gesamtbevölkerung mit einem manifesten Diabetes mellitus zu rechnen, wobei in den höheren Altersstufen dieser Prozentsatz deutlich überschritten wird (Gutsche, 1981). Für die Struma gibt es je nach geographischen Gebiet eine Häufigkeit von 0 - 80% (Klein, 1967). Ob es sich hierbei um ein zufälliges Zusammentreffen oder aber um einen kausalen Zusammenhang handelt, kann nicht entschieden werden, obwohl die Zahlen für den Diabetes mellitus in Richtung einer kausalen Beziehung deuten.
Die Kombination von primärem HPT und anderen endokrin - aktiven Tumoren = endokriner Polyadenomatose (MEA Typ I) wird in unserem Patientengut nur bei einer Patientin diskutiert (NSD - Adenom und Hyperprolaktinämie bei V.a. Mikroadenom der Hypophyse), ohne jedoch dafür einen Beweis zu haben. Die Patientin ist mittlerweile 8 Jahre ohne Hinweis auf ein HPT - Rezidiv, obwohl Patienten mit einer Polyadenomatose nach den Ergebnissen von Marsden und Day ein Rezidivrisiko von fast 40% haben (Marsden und Day, 1973). Inwieweit daher bei nicht nachweisbarem Hypophysenadenom und langjähriger Rezidivfreiheit, die Diagnose Polyadenomatose aufrecht erhalten werden kann, bleibt dahingestellt.
Ein familiäres Vorkommen des primären HPT sowie ein Sipplesyndrom = Kombination eines primären HPT mit medullärem Schilddrüsenkarzinom und Phäochromozytom gab es im Patientengut der Chir. Univ.- Klinik Tübingen nicht.

4.2.3 Laborbefunde

Ein klassisches Kardinalsymptom für das Vorliegen eines primären HPT ist die Hyperkalzämie. Nach Ziegler finden sich bei 90% aller Fälle mit primärem HPT eine Erhöhung des Serumcalciumspiegels (Ziegler, 1978). Bei einer Untersuchung von Arnaud befanden sich unter 59 Patienten mit operativ verifiziertem HPT 9 Patienten im oberen

Grenzbereich zwischen 10,0 mg/dl und 11,0 mg/dl (Arnaud et al., 1971). Binswanger und Fischer gehen davon aus, daß alle Patienten mit primärem HPT eine Hyperkalzämie zeigen und bei Berichten über Normokalzämie bei HPT zunächst ein Laborfehler auszuschließen ist. In ihrer Studie fanden sich 3 von 101 Patienten im oberen Grenzbereich zwischen 10,0 und 10,5 mg/dl (Binswanger und Fischer, 1978).
Im Patientengut der Chir. Univ.-Klinik Tübingen hatten alle Patienten einen durchschnittlichen, praoperativen Serumcalciumwert, der größer als 5,3 mval/l war. Es wurden aber auch hier präoperativ einzelne Werte gemessen, die im oberen Normbereich lagen, bzw. um einen grenzwertig erhöhten Calciumwert schwankten. Somit schließt auch ein normaler Calciumwert einen primären HPT nicht aus. Nach Junginger und Mitarbeitern ist dies bei 10 - 20% der Patienten der Fall; der Calciumspiegel kann bei einem milden Verlauf über einen längeren Zeitraum im Normbereich liegen oder nur grenzwertig erhöht sein. Zudem ist der Serum-Calciumwert von verschiedenen Faktoren abhängig: Beispielsweise bewirken die Verminderung des Gesamteiweißes, die Steigerung des Serumphosphats oder Ovulationshemmer eine Senkung des Serumcalciumsspiegels (Junginger et al., 1974).
Daher sollte folgendes beachtet werden:

- Für die Diagnose eines primären HPT sind wiederholte Kontrollen des Calciumspiegels notwendig. Dieses dient jedoch nicht nur dazu, eine persistierende Hyperkalzämie nachzuweisen, sondern auch andere, auf den Serumcalciumspiegel einwirkende Faktoren zu erkennen, sowie Laborfehler auszuschließen.
- Der Normbereich des Serumcalciums muß eindeutig definiert sein. Der hohe Prozentsatz (10 - 20%) angeblich normokalzämischer HPT-Fälle beruht sicher auf einer zu hoch angesetzten oberen Normgrenze (Ziegler, 1978).

Als weitere mögliche Ursache für einen normokalzämischer Verlauf des primären HPT wird eine intermittierende Aktivität des NSD-Adenoms diskutiert, möglicherweise stehen aber auch die histologisch gelegentlich beobachteten Nekrosen, Blutungen und zystischen Veränderungen damit in Zusammenhang (Kistler, 1976).

Der Versuch mittels des aktuellen Serumcalciumspiegels im Einzelfall eine Zuordnung zu den einzelnen klinischen Gruppen zu treffen, muß als gescheitert angesehen werden. Zu groß bzw. fast identisch sind die Überschneidungsbereiche der einzelnen Gruppen. Lediglich die gefundenen Mittelwerte von Gruppe I (renale Manifestation) und Gruppe II (ossäre bzw. renale/ossäre Manifestation) zeigt einen deutlichen Unterschied von 0,9 mval/l. Purnell und Mitarbeiter fanden bei Patienten mit ossärer Manifestation einen statistisch signifikanten ($P > 0,01$) um 1,0 mg% höheren Mittelwert als bei renaler Manifestation, wobei auch hier im Einzelfall keine Aussage über die Gruppenzugehörigkeit möglich war, da nur die Mittelwerte signifikant verschieden sind (Purnell et al., 1971). Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Kistler, der unter den gefundenen Mittelwerte der einzelnen Gruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied fand (Kistler, 1976).

Als zweites Kardinalsymptom gilt die Hypophosphatämie, die bei 77,7% der Patienten vorhanden war. Hierbei gilt es aber zu beachten, daß die Phosphatkonzentration weniger genau einreguliert ist, als die Serumcalciumkonzentration, da sie sehr stark exogenen und endogenen Faktoren unterliegt, und damit lediglich als Zusatzindiz für die Diagnosestellung Verwendung findet. Die Überlappung mit Normalbefunden ist breit (Binswanger und Fischer, 1978).
Beim Mann findet sich ein kontinuierlicher Abfall vom 20. - 80. Lebensjahr, während bei der Frau ein Anstieg etwa um die Menopause bis zum 80. Lebensjahr beobachtet wird. Desweiteren findet man tageszeitliche Schwankungen mit einem Maximum zwischen 1°°und 2°°Uhr (Hesch et al., 1978), eine Abhängigkeit von der oralen Zufuhr, der Nierenfunktion sowie hormonellen Faktoren (Hyperthyreose, Vitamin D-Intoxikation). Der Phosphatspiegel im Blut kann außerdem durch zusätzliche Faktoren wie z. B. bei Bestimmung nach Kohlenhydratzufuhr, einseitiger parenteraler Ernährung, Malabsorption, oraler Aluminiumhydroxid-Zufuhr und gramnegativer Sepsis erniedrigt sein (Kistler, 1976).

Als Kriterium zur klinischen Gruppeneinteilung wurde die alkalische

Phosphatase verwendet. Die Differenz der Mittelwerte von Gruppe I und II beträgt 267 IE/l, wobei innerhalb der Gruppe I keine Unterschiede zwischen Männer und Frauen sind, wohl aber in Gruppe II, wo die Differenz über 40 IE/l beträgt.
Bei Betrachtung der Einzelwerte gab es auch immer wieder Patienten mit einer leichten Aktivitätszunahme der alkalischen Phosphatase ohne radiologisch nachweisbaren Veränderungen, und andererseits zeigten Patienten mit stark erhöhter alkalischer Phosphatase ausgeprägte Knochenveränderungen. Nach Ausschluß von Leber- und Gallenerkrankungen, anderen Knochenerkrankungen, wie z. B. M. Paget, Osteomalazie, Knochenmetastasen, sowie der Berücksichtigung der physiologischen Erhöhung im Kindesalter, kann die Aktivität der alkalischen Phosphatase zur Beurteilung des Knochenumbaues beim primären HPT verwendet werden (Ziegler, 1976). Nach den Erfahrungen von Hesch und Mitarbeitern war die alkalische Phosphatase als Index der Osteoblastenaktivität bei ca. 50% der Patienten mit primärem HPT erhöht. Mit zunehmender Frühdiagnostik des primären HPT durch radioimmunologische Bestimmungen von Parathormon mehren sich die Fälle mit normaler alkalischer Phosphatase (Hesch et al., 1978).
Setzt man in unserem Patientengut die Anzahl der Patienten, bei welchen die alkalische Phosphatase bestimmt wurde, gleich 100%, so entspricht der Prozentsatz der Patienten mit erhöhter alkalischer Phosphatase den Erfahrungen von Hesch (47% mit erhöhter AP).

Als weiteres Kardinalsymptom wurde die Calciumausscheidung im Urin bei 35 Patienten bestimmt. Seine differentialdiagnostische Aussagekraft ist jedoch bei strenger Einhaltung einer exakten Diät nicht zu unterschätzen, da es trotz gesteigerter tubulärer Rückresorption gesamthaft wegen der erhöhten glomerulären Filtration von Calcium unter dem Einfluß von Parathormon zur Hyperkalzurie kommt. In unserem Patientengut konnte bei 32 der 35 Patienten (91%) eine Hyperkalzurie nachgewiesen werden, was weitgehend mit den Befunden anderer Untersucher übereinstimmt (Kistler, 1976: 89,2%, Mayor und Schmucki, 1982: 80%), Rothmund fand eine Hyperkalzurie bei 71% seiner Patienten.
Eine Hyperkalzurie von über 200 mg/24h ist nach den Erfahrungen von Hesch in 30 - 40% der Fälle mit einem primären HPT zu vereinbaren, Werte über 400 mg/24h werden eher bei der idiopathischen Hyperkalzurie

gefunden; Werte unter 150 mg/24h schließen jedoch einen primären HPT nicht aus (Hesch et al., 1978).

Als viertes Kardinalsymptom hat die Hyperphosphaturie an Bedeutung verloren. Die Phosphatausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin ist durch Tagesschwankungen und der Abhängigkeit von der Nahrung so unzuverlässig, daß der Streubereich Gesunder bereits so ausgedehnt ist, daß auch beträchtlich viel Patienten mit primärem HPT darunter fallen (Ziegler, 1976, Hesch et al., 1978). Daher ist man zur Bestimmung der Phosphatclearance und der tubulären Rückresorption für Phosphat übergegangen. In unserem Patientengut wurde die Phosphatclearance bei 12 Patienten bestimmt, die in 11 Fällen erhöht war; die Bestimmung der insgesamt 6-mal berechneten TRP war in 5 Fällen erniedrigt. Wegen der geringen Anzahl an Untersuchungen soll aber von einem Vergleich mit Zahlen aus der Literatur abgesehen werden und lediglich eine Darstellung der Angaben in der Literatur wiedergegeben werden: Bei einem Vergleich von 78 Patienten mit primärem HPT und 25 normalen Kontrollpersonen fand sich eine deutliche Überschneidung der Einzelwerte, ebenso lagen 29,5% der Patienten mit primärem HPT im Normbereich (Kistler, 1976). Bei der Berechnung der TRP ergaben sich in 30% der Fälle eine Überschneidung mit dem Normbereich (Haas et al., 1975).

Erst in den letzten Jahren wurde die Bestimmung des Serumparathormons für den klinischen Gebrauch möglich. Die besondere Problematik bei der Parathormonbestimmung liegt darin, daß es nicht ein einheitliches Parathormon gibt, sondern bedingt durch die Heterogenität von glandulär sezerniertem Parathormon und peripherer Umwandlung dieser Peptide, sog. heterogene Parathormonpeptidfamilien vorhanden sind. Demnach hat man je nach verwendeter Antikörperpopulation zur Bestimmung des Parathormons eine unterschiedliche Affinität zu den einzelnen Parathormonpeptidfamilien. Dies hat zur Folge, daß Werte unterschiedlicher hPTH -. Assaysysteme nicht miteinander verglichen werden können (Hesch und Hehrmann, 1977).

Rein theoretisch müßte man erwarten, daß das intakte (1-84) Parathormon den Funktionszustand der Drüse am besten wiedergeben sollte, dies

trifft aber nicht zu, ebensowenig wie die Bestimmung des N - terminalen (1-34)-Fragment des Parathormons, das die biologische Aktivität trägt. Bewährt hat sich zur Diagnosestellung eines primären und sekundären HPT die Bestimmung der C-terminalen Parathormonpeptide, die allerdings keine biologische Aktivität aufweisen. Dies erklärt sich dadurch, daß die C-terminalen Peptidfamilien des Parathormons eine wesentlich längere Plasmahalbwertszeit besitzen als intaktes Parathormon oder N-terminale Fragmente. Die Akkumulation von C-terminalen Fragmenten als Ausdruck der Nebenschilddrüsenüberfunktion erscheint "wie durch ein Vergrößerungsglas betrachtet". Ein C-terminales Assaysystem diskriminiert in 98% aller Fälle zwischen Gesunden und Patienten mit HPT (Hesch et al., 1978, Arnaud et al., 1971).
Bei der selektiven Halsvenenkatheterisierung mit Bestimmung des Parathormons zur präoperativen Lokalisationsdiagnostik muß dagegen die erhöhte Konzentration frisch sezernierten, intakten Parathormons mittels N-Assay gemessen werden (Bressel et al., 1978).

Arnaud und Mitarbeiter konnten bei 10% ihrer Patienten mit klinisch und operativ verifiziertem primärem HPT keine Parathormonerhöhung feststellen (Arnaud et al., 1974). Dagegen konnte Hesch und Mitarbeiter bei allen Patienten mit Hyperkalzämie und operativ verifiziertem primärem HPT erhöhte Parathormonkonzentrationen messen (Hesch und Hehrmann, 1977).
Im Patientengut der Chir. Univ.- Klinik Tübingen hatten 97% der Patienten, bei welchen eine Parathormonbestimmung im Serum durchgeführt wurde, einen erhöhten Parathormonwert, entsprechend den Aussagen von Hesch und Hehrmann. Obwohl jedoch die quantitativen Ergebnisse der einzelnen Laboratorien nicht miteinander verglichen werden können, galt jedoch ein erhöhter Wert als Sicherung bzw. Bestätigung der Diagnose und erreicht damit obersten Stellenwert in der Diagnostik.

Eine Einschränkung der Aussagekraft erfährt die radioimmunologische Bestimmung des PTH für die Diagnose eines primären HPT bei eingeschränkter Nierenfunktion, da nun ein veränderter peripherer Metabolismus des Parathormons vorliegt, wobei unabhängig einer glandulären Mehrproduktion der NSD vermehrt biologisch inaktive Fragmente mit langer Plasmahalbwertszeit zirkulieren, die bei der Messung miterfaßt werden. Nach Untersuchungen von Hesch finden sich bei

Kreatinin-Clearance-Werten zwischen 20 und 50 ml/min finden sich 5-fache Parathormon-Konzentrationen im Serum (Hesch und Hehrmann, 1977).

4.2.4 Präoperative Lokalisationsdiagnostik

Szintigraphie - Die Szintigraphie der Epk mit Selen-Methionin nach vorausgegangener Blockierung der Schilddrüse wird heute nur noch selten durchgeführt, da nach anfänglich hochgesteckten Erwartungen in den 60er Jahren die erhofften Ergebnisse ausblieben. Substernal gelegene Tumore entziehen sich der Darstellung infolge der Anreicherung des Isotops im Knochenmark (Ziegler, 1976, Keminger, 1967). Desweiteren gelingt die Darstellung nur, wenn die Gewebsmasse mehr als 2 g bzw. das Volumen mehr als 2 cm^3 beträgt. Ein gesteigerter Funktionszustand verbessert die Darstellungsmöglichkeit. Die Trefferquote liegt nach Literaturangaben zwischen 50 - 80% (Höfer und Weisel, 1982, Keminger, 1967); andere Autoren dagegen berichten von weit schlechteren Ergebnissen, die zwischen 0 und 15% liegen (Giuliani et al., 1978, Junginger et al., 1975). In Tübingen beträgt die Erfolgsquote 22%. Die Untersuchung wird aber seit 10 Jahren nicht mehr durchgeführt.

Arteriographie - Der Versuch einer angiographischen Darstellung von vergrößerten Epk wurde in Tübingen nur zweimal unternommen, wobei in einem Fall ein NSD-Adenom dargestellt werden konnte. Die Kontrastmittelanfärbung ist jedoch nicht spezifisch, da sich Schilddrüsenadenome, Schilddrüsenneoplasmen und - metastasen ähnlich verhalten (Günther, 1978). Günther konnte bei 22 Untersuchungen in 54% der Fälle ein pathologisch vergrößertes Epk nachweisen. Nach Literaturangaben schwankt die Treffsicherheit zwischen 39 und 89% (Imhof et al., 1982).
Bei der Sondierung der supraaortalen Äste sowie der Halsarterien sind in erster Linie cerebrale Läsionen als Komplikationen zu erwarten, durch Fehlinjektionen des Truncus costocervicalis sind Schädigungen des Rückenmarks möglich (Imhof et al., 1982). Nach einer Zusammenstellung von 574 Fällen in der Weltliteratur traten in 2,9% der Fälle Komplikationen auf (Günther, 1979).

Computertomographie - An dieses relativ junge, diagnostische Verfahren sind bisher hohe Erwartungen gestellt worden, die bisher nicht an-

nähernd erfüllt werden konnten. In unserem Patientengut betrug die Erfolgsquote 21%, Imhof berichtet von einer Trefferquote von 50%, wobei das schwerste Adenom 40 g wog, das leichteste 0,48 g; die Größe des kleinsten, exakt lokalisierten Adenoms betrug 0,8 x 0,8 x 4 cm^3. Fehlinterpretationen von Gefäßen, Lymphknoten, Strumaknoten oder Narben führen zu falsch-positiven Ergebnissen (Imhof et al., 1982). Weitere Ergebnisse dazu stehen noch aus, doch erhofft man sich einen Vorzug der Methode bei der Diagnostik intrathorakaler Adenome (Mayor und Schmucki, 1982).

Sonographie - Von dieser Methode liegen bisher kaum Ergebnisse vor. Der Arbeitsgruppe von Barraclough gelang es in 18 von 24 Fällen (75%) die Lokalisation zu bestimmen. In unserem Patientengut konnte in 2 von 4 Fällen eine Aussage über die Lokalisation des pathologisch vergrößerten Epk gemacht werden. Bei gleichzeitig vorhandener Struma multinodosa ist diese Methode nur von geringem Wert (Barraclough et al., 1982). Die Weiterentwicklung der Technik mit einem verbessertem Auflösungsvermögen sowie sein zunehmender Gebrauch in der präoperativen Lokalisationsdiagnostik wird hier sicherlich höhere Erfolgsraten zulassen.

Selektive Parathormonbestimmung - Diese Methode hat nach Literaturangaben eine Treffsicherheit zwischen 50 und 91% (Günther, 1978, Bressel et al., 1978, Guiliani et al., 1978, Hauss et al., 1978, Schäfer et al., 1980), in Tübingen 80%.
Unerläßlich ist hierbei ein vorausgegangenes Phlebogramm, um zum einen die Blutprobenentnahme exakt zu lokalisieren, aber auch zur Bestimmung ektoper Adenome, zur Erkennung von Anastomosen zwischen Schilddrüsenvenen und Mediastinalvenen und zur Erkennung kontralateraler Blutabflüsse (Bressel et al., 1978).
Nach vorherrschender Ansicht obengenannter Autoren ist die präoperative Lokalisation der NSD zwar sehr wünschenswert, doch darf sich deshalb eine intraoperative Darstellung aller 4 Epk nicht erübrigen, da grundsätzlich von einem Mehrdrüsenbefall auszugehen ist. Da somit eine Darstellung aller 4 Epk grundsätzlicher Bestandteil des operativen Vorgehens auch bei aufgefundenem Adenom ist, und bisher keine lokalisationsdiagnostische Methode mindestens die gleich guten Resultate

erbringt wie der Operateur, der in mehr als 90% das Adenom bei der Primärexploration auffinden vermag (Mayor und Schmucki, 1982, Schäfer et al., 1980), wird die relativ aufwendige, präoperative Lokalisationsdiagnostik mit einer erheblichen Strahlenbelastung vor Erstoperationen nicht durchgeführt. Je nach Klinik bedarf es für die selektive Halsvenenkatheterisierung einer gezielten Indikationsstellung, so z. B. nach erfolglosen Voroperationen, Rezidiven oder zur Lokalisation parathormonproduzierender Metastasen eines NSD-Karzinoms (Schäfer et al., 1980, Günther, 1979, Koller et al., 1980, Mayor und Schmucki, 1982).

Kurz vor der Operation bzw. intraoperativ wird/wurde an manchen Kliniken die intravitale Färbung mit Blaulösungen durchgeführt. Übereinstimmend mit anderen Autoren fanden wir bei etwa 90% der Patienten ein Epk-Adenom (Schäfer et al., 1980, Spelsberg und Heberer, 1979); als Komplikationen drohen dabei Herzarrhythmien, die durch die verhältnismäßig hohen Zinkbeimengungen des Farbstoffs hervorgerufen werden (Ziegler, 1976). Der Pathologe muß dieser Methode ablehnend gegenüber stehen. Die Anfärbung der NSD ist keineswegs selektiv. Die Verfärbung verändert und verwischt die gerade für die makroskopische Beurteilung sehr gut geeigneten Farbunterschiede auf der Schnittfläche (Altenähr, 1978). Hierin liegen auch die Gründe, weshalb diese Methode nach 1977 an der Chir. Univ.-Klinik Tübingen nicht mehr angewendet wurde.

4.2.5 Chirurgische Resultate

Das Mittel der Wahl zur kausalen Therapie des primären HPT ist das Entfernen der sich in Überfunktion befindlichen Drüsen. Für den Chirurgen liegen hierbei die Hauptprobleme im Auffinden des endokrin überaktiven Gewebes, das durch die variable Lage der Tumore bedingt ist, und in der Identifikation suspekten NSD-Gewebes.
Nach Literaturangaben wird der Prozentsatz mediastinaler Epk-Tumoren mit 5 - 20% angegeben, intrathyreoidale Epk-Tumoren mit 1 - 5% (Roth-

mund, 1978, Mayor und Schmucki, 1980, Klempa, 1981, Schwaiger, 1967, Romanus et al., 1967, Junginger et al., 1974). Im eigenen Patientengut lagen 11% der vergrößerten Epk dystop, davon 3% intrathyreoidal, 8% im Mediastinum, die restlichen pathologisch vergrößerten Epk lagen orthotop, d. h. für die oberen Epk an der Hinterfläche der oberen Schilddrüsenpole in einem Bereich von 2 cm x 2 cm; für die unteren Epk an den unteren Schilddrüsenpolen in einem Bereich von 3cm x 3cm.
Die Gründe dieser dystopen Lage von Epithelkörperchen liegen in der Entwicklungsgeschichte: Das caudale Epk-Paar entstammt dem dorsalen Teil der dritten Schlundtasche und verlagert sich zusammen mit dem Thymus nach caudal. Erfolgt keine rechtzeitige Trennung beider Strukturen, so werden die unteren Epk mit der Thymusanlage nach mediastinal verlagert. Die Folge davon ist eine mediastinale Lage der unteren Epk, die vom unteren Schilddrüsenpol bis zum Perikard reichen kann. Das obere Epk-Paar entstammt der 4. Schlundtasche, sodaß bei ihrer Wanderung zur endgültigen Position ein "Überholen" der Epk stattfindet. Der weitere Weg der unteren Epk erklärt damit die häufigeren Dystopien der unteren Epk (Ahlers und Rothmund, 1980).

Rothmund leitet daraus 2 Regeln ab (Rothmund et al., 1979):

1. Die oberen Epk liegen oberhalb der A. thyreoidea inf. und dorsal des N. recurrens, die unteren Epk liegen unterhalb der Arterie und ventral des Nerven.
2. Liegt ein oberes Epk nicht an normaler Stelle, so ist es wahrscheinlich in das hintere obere Mediastinum disloziert. Findet sich ein unteres Epk nicht, so hat wahrscheinlich eine Verlagerung in das vordere Mediastinum entsprechend seiner gemeinsamen Entwicklungsgeschichte mit der Thymusdrüse stattgefunden.

Das Vorhandensein von intrathyreoidalen Epk erklärt sich folgendermaßen: Normalerweise verschmelzen die mediale und laterale Schilddrüsenanlage und die oberen Epk legen sich nach Abschnürung vom Mutterboden an die die Schilddrüsenanlage an. Wird nun neben einer Störung des Verschmelzungsvorganges von lateraler und medialer Schilddrüsenanlage, die Abschnürung der oberen Epk von der lateralen Schilddrüsenanlage ge-

stört, kommt es zur Einbettung von NSD-Gewebe in die Schilddrüse (Schwaiger, 1967).

Mit den Erkenntnissen des Mehrdrüsenbefalls beim primären HPT hat sich die Gesamtstrategie des operativen Vorgehens wesentlich geändert. War es bis vor 10 Jahren noch üblich, nach Auffinden und Entfernen eines Adenoms ohne weitere Suche nach anderen Epk den Eingriff als erfolgreich zu beenden, so ist man heute zu einer standardisierten und schematisierten operativen Taktik übergegangen, die primär alle Epk darzustellen versucht. Nach folgendem Schema (Abb. 22) ist nach 1977 an der Chir. Univ.-Klinik Tübingen vorgegangen worden.

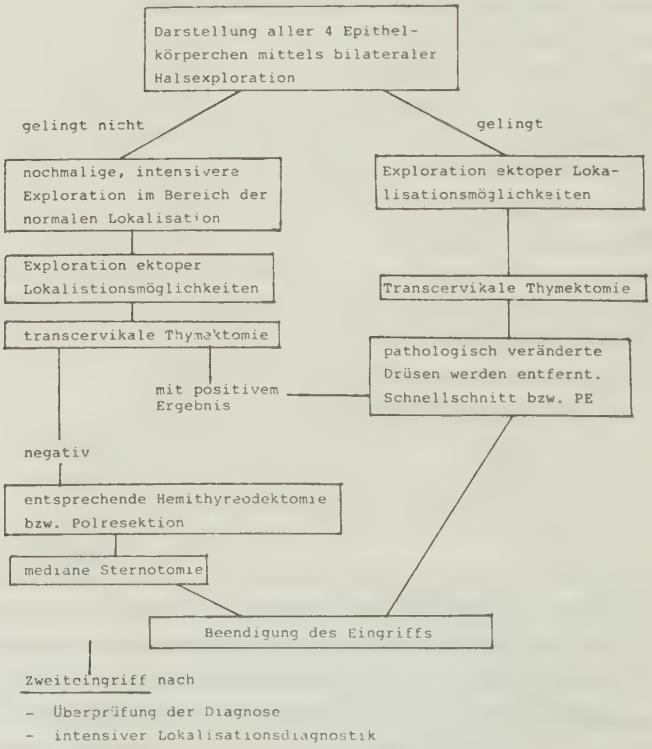


Abb. 22 Operationstaktisches Vorgehen beim primären HPT an der Chir. Univ.-Klinik Tübingen

Nach Meinung von Klempa liegt den früher beobachteten und z.T. heute eingetretenen Mißerfolgen überwiegend eine ungenügende Exploration zugrunde. Selbst bei Solitäradenomen seien Fehler gemacht worden: Es wurden häufig normale Epk entfernt und bei erfolglosen Explorationsversuchen noch partiell thyreoidektomiert. Vielfach wurde eine gelungene Operation dadurch vorgetäuscht, daß gesunde Epk exstirpiert und histologisch als überfunktionierend fehlgedeutet wurde, während das Adenom nicht erfaßt wurde. Die persistierenden Symptome wurden dementsprechend fälschlicherweise als Folge eines Rezidives und nicht als Mißlingen des Therapieversuches bewertet (Klempa, 1981).
Auch an der Chir. Univ.-Klinik Tübingen wurde bis ca. 1977 selten versucht, primär alle Epk in situ darzustellen. Sobald das Adenom erkannt und entfernt war, wurde ohne weitere Exploration der Eingriff beendet. Alle 4 Patienten mit persistierendem HPT wurden 1977 und früher operiert.

Bei den restlichen Patienten, die vor 1977 operiert wurden und bei welchen z.T. unzureichend explorierte wurde, kam es
3-123 Monaten nach der Operation nur bei 1 Patienten mit einem NSD-Karzinom zu einem Rezidiv, womit die Rezidivrate in unserem Patientengut bei 1,5% liegt. Dies ist jedoch nach Angaben in der Literatur und bei Berücksichtigung der Pathogenese des HPT-Rezidivs nicht verwunderlich. Nach Literaturangaben treten echte Rezidive in 0,4-0,7% der Fälle auf, wobei man von einem Rezidiv spricht, wenn es Monate nach erfolgreicher Operation mit Entfernung eines path. vergrößerten Epk und postoperativem Calciumabfall erneut zur Hyperkalzämie mit zusätzlicher, charakteristischer Symptomatik kommt.
Clark beobachtete 295 Patienten bis zu 34 Jahre nach der Operation und fand dabei eine Rezidivrate für Patienten mit einer Polyadenomatose oder mit familiärem HPT von 33%, wobei die Rezidivrate für den "normalen" HPT nur 0,4% betrug. In einer Literaturzusammenstellung von

3204 Patienten kam es bei 24 Patienten (0,7%) zu einem Rezidiv (Cark et al.. 1976). Eine andere Untersuchergruppe konnte beim familiären HPT und der Polyadenomatose sogar eine Rezidivrate von 39% feststellen (Marsden und Day, 1973).
Neben der Polyadenomatose und dem familiären HPT kommt es bevorzugt beim NSD-Karzinom zu Rezidiven, die im Bereich des Primärtumors oder durch Metastasen und nicht durch Beteiligung der anderen Epk entstehen (Clark et al., 1976).
Ob es sich jedoch nach vollständiger und erfolgreicher Entfernung eines NSD-Adenoms tatsächlich um eine Neubildung handelt, muß bei Berücksichtigung der Hypothesen zur Ätiologie des primären HPT in Frage gestellt werden.
Daher fordern Clark sowie Marsden und Day bei Patienten mit MEA oder familiärem HPT die subtotale Parathyreoidektomie bzw. nach heutigen Gesichtspunkten die totale Parathyreoidektomie mit Autotransplantation und für die übrigen Patienten die Entfernung des überfunktionierenden NSD-Gewebes (Marsden und Day, 1973, Clark et al., 1976).

Die Tatsache, daß vor 1977 bei der vielfach praktizierten, unvollständigen Darstellung der Epk nur bei 4 Patienten ein persistierender HPT resultiert, ist dem Umstand zuzuschreiben, daß bei etwa 90-95% der Fälle die pathologische Veränderung eines einzigen Epk zum Krankheitsbild des primären HPT führt (Spelsberg und Heberer, 1979, Clark et al.. 1976, Rothmund, 1979), und in der Primärexploration eben dieses eine Epk entfernt wurde. Gerade aber wegen der restlichen 5% der Patienten, bei welchen mehr als 1 Epk path. vergrößert ist, sollte durch ausgiebigere Exploration mit der Darstellung aller 4 Epk, weitere operative Eingriffe mit ihrem erhöhten Risiko an Komplikationen (9,5% beim Zweiteingriff im Gegensatz zu 1,5% beim Ersteingriff (Spelsberg und Heberer, 1979)) vermieden werden.

Für das 2. Hauptproblem, der Identifikation suspekten Epk-Gewebe, ist neben der makroskopischen Beurteilung durch den Operateur die intraoperative Schnellschnittuntersuchung unverzichtbare Voraussetzung. Über die Aussagekraft der Schnellschnittdiagnostik gehen jedoch die

Meinungen auseinander. Während einige Autoren der Schnellschnittdiagnostik lediglich zuschreiben, die Organdiagnose zu stellen (Rothmund et al., 1979, Klempa, 1981, Altenähr, 1978), kann sie nach Meinung anderer Autoren auch für die notwendige Differentialdiagnose Hyperplasie/Adenom/Karzinom zur Anwendung kommen (Spelsberg, 1979, Eger, 1967).
Die begrenzte Aussagekraft der Schnellschnittuntersuchung zeigte sich in unserem Patientengut an 2 Patienten mit einem NSD-Karzinom, bei welchen zunächst die Schnellschnittuntersuchung auf Adenom lautete; erst die histologische Aufarbeitung erbrachte dann die richtige Diagnose, nachdem der Operateur vom makroskopischen Bild her ein Karzinom vermutete. In diesen beiden Fällen wurden dadurch entscheidende therapeutische Fehler begangen, da ein erforderliches, radikales Vorgehen ausblieb.

4.2.6 Pathohistologie

Bei 59 Patienten mit histologisch gesicherter Diagnose war in 93% der Fälle die pathologische Veränderung eines Epk die Ursache des primären HPT, wobei der Anteil der Solitäradenome 80% betrug, was mit den Angaben anderer Autoren übereinstimmt (Purnell et al., 1971, Eger, 1967, Kistler, 1976, Altenähr, 1978, Tisell et al., 1981, Mayor und Schmucki, 1982). Somit kann der Operateur mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 80%, also in 4 von 5 NSD-Operationen, ein solitäres Adenom erwarten, und mit einer noch höheren Wahrscheinlichkeit lediglich die Beteiligung eines Epk.
Dieses sollte ihn aber nicht dazu verleiten, mit der Exstirpation eines Solitäradenoms die Operation zu beenden, sondern vielmehr immer am Mehrdrüsenbefall orientiert, alle Epk darzustellen, um sogn. Pseudorezidive zu vermeiden.
Das Auftreten multipler Adenome liegt je nach Autor zwischen 1,4-7% (Autoren siehe oben).

Bezüglich der Lokalisation der Adenome kann man von einer Wahrscheinlichkeit von ca. 70% ausgehen, sie im Bereich der unteren Schilddrüsenpole zu finden. Ein Unterschied zwischen links- und rechtsseitigen Adenomen besteht nicht, trotz Angaben in der Literatur, die von einer Bevorzugung des linken, unteren Schilddrüsenpols spricht (Ziegler, 1976). Die Häufigkeit der Lokalisation deckt sich in etwa mit den Zahlen von Kistler, der lediglich für mediastinale Adenome eine wesentlich höhere Zahl (11,2%)als in unserem Patientengut mit 3,9% angibt.
Bei der Berücksichtigung der klinischen Gruppenzugehörigkeit zeigte sich keine bevorzugte Lokalisation innerhalb der einzelnen Gruppen, sowie auch von der Größe der Adenome nicht auf die Gruppenzugehörigkeit geschlossen werden konnte.

Eine zunehmende Häufigkeit des Mehrdrüsenbefalls, insbesondere der primären Hyperplasie aller 4 Epk, konnte trotz zahlreicher Hinweise in der Literatur nicht festgestellt werden. Pichlmaier und Junginger konnten bei 39% ihres Patientengutes einen Mehrdrüsenbefall nachweisen, wobei die primäre Hyperplasie in 24% der Fälle angetroffen wurde (Pichlmaier und Junginger, 1978); Bruining berichtet ebenfalls bei einem Kollektiv von 615 Patienten von einem Mehrdrüsenbefall in ca. 30% der Fälle (Bruining et al., 1981).
Diese Zahlen konnten jedoch von anderen Autoren nicht bestätigt werden, die von einer durchschnittlichen Häufigkeit für die primäre Hyperplasie von 6,2% sprechen (Kistler, 1976, Purnell et al., 1971, Rothmund et al., 1979).
Weitgehend Einigkeit herrscht über den Umfang der operativen Maßnahmen, die sich wegen vermehrten Rezidiven durch inadäquate Resektion die Notwendigkeit zur subtotalen Patathyreoidektomie bzw. zur totalen Parathyreoidektomie mit Autotransplantation ergibt.

Die Erscheinungsform der wasserklaren Hyperplasie wird auf Grund ultastruktureller Studien noch von der Hauptzellhyperplasie unterschieden, da anstelle des Glykogenreichtums des Cytoplasmas zahlreiche membrangebundene Vesikel vorliegen (Altenähr, 1978). Ihr Vorkommen ist selten (3%) und ist über Jahre konstant geblieben (Tisell et al., 1981). In unserem Patientengut konnte sie nicht gefunden werden.

Das Auftreten eines NSD-Karzinoms stellt unter den anderen Erkrankungen der NSD eine Seltenheit dar. Während in unserem Patientengut von 59 Patienten mit einem operativ verifiziertem primären HPT 3 (4,8%) ein Karzinom der NSD aufwiesen, liegt nach einer Literaturzusammenstellung von Holmes die Häufigkeit um 1% (Holmes et al., 1969). Klempa und Rothmund berichten von einem Anteil von 3% (Klempa, 1981, Rothmund et al., 1979); bei anderen Autoren wird das NSD-Karzinom überhaupt nicht erwähnt (Schwaiger, 1967, Romanus etal., 1967, Bruining et al., 1981).
Es zeigt sich hier besonders der Vorteil der makroskopischen Beurteilung vor den Ergebnissen der Schnellschnittdiagnostik, wie an anderer Stelle bereits erwähnt wurde.
Von klinischer Seite ist die Kombination von schwerem HPT mit hohen Serumcalciumspiegeln und tastbarem Tumor am Hals, eine Parese des N. recurrens sehr verdächtig auf das Vorliegen eines Karzinoms der NSD (Bähr et al., 1978).
Im Patientengut der Chir. Univ.-Klinik Tübingen wies ein Patient mit NSD-Karzinom neben lokalen Rezidiven und Lymphknotenmetastasen keinerlei Fernmetastasen auf. Nach Holmes werden Fernmetastasen vorwiegend in der Lunge (26%), aber auch in Leber, Knochen, Pankreas und Nebenniere gefunden. Die häufigste Lokalisation der Metastasen sind die zervikalen Lymphknoten mit 32%. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt um die 50% (Holmes et al., 1969).

Besonders auffallend war die Tatsache, daß 2 der 3 Karzinome ektop lagen und sich die Frage aufdringt, ob schon nicht allein eine Abweichung in der typischen und endgültigen Lokalisation ein Stimulus zur malignen Entartung darstellen könnte. Ebenso waren von 9 ektopen Epk 7 pathologisch verändert. Als provokativen Vergleich kann man hier die hohe Malignitätsrate nicht deszendierter Bauchhoden anführen. Nachdem Klempa bei 5 Patienten mit totaler Parathyreoidektomie mit Autotransplantation Dignitätsveränderungen bei lokalen Rezidiven feststellen mußte, erwog auch er die Besonderheit der ektopen Lokalisation, in seinem Falle die Transplantatsituation, die zu einer möglichen pathologischen Veränderung des autotransplantierten Materials geführt haben könnte (Klempa, 1981).

4.2.7 Postoperativer Verlauf

Der postoperative Verlauf kann durch folgende Umstände bestimmt bzw. kompliziert werden:

1. Persistierende Hyperkalzämie

Der Serum-Calciumspiegel fällt in der Regel nach erfolgreicher Operation prompt ab. Auch bei Berücksichtigung individueller Schankungen ist das postoperative Fortbestehen der Hyperkalzämie daher ein sicheres Zeichen des operativen Mißerfolges (Klempa, 1981). Die sich anhand der persistierenden, postoperativen Hyperkalzämie errechnete Mißerfolgsrate bei Erstoperationen liegt in der Literatur zwischen 5% und 23% (Purnell et al., 1971, Junginger et al., 1974, Kistler, 1976, Spelsberg und Heberer, 1979, Mayor und Schmucki, 1982), und beträgt für die Chir. Univ.- Klinik Tübingen 12,3%, wobei die Gründe für die Mißerfolge in der ektopen Lage der Epk, besonders aber doch in der unvollständigen und nicht sorgfältig durchgeführten Exploration zu suchen sind.

2. HPT-Rezidiv siehe 4.2.5

3. Hypoparathyreoidismus - Tetanie

Der postoperative Hypoparathyreoidismus kann passager oder irreversibel sein. Eine kurzfristige Unterfunktion der NSD kann durch ischämische Schädigung im Rahmen des Operationstraumas bedingt sein, sie kann aber auch durch Suppression der übrigen, normalen Epk im Verlauf des vorausgegangenen HPT entstanden sein. Je nach Ausmaß der Unterfunktion ist die Substitution mit Vitamin D und Calcium notwendig (Klempa, 1981). Bei Junginger war in 27% die postoperative Hypokalzämie therapiebedürftig und nur in einem Fall länger als 1 Jahr (Junginger et al., 1974). Andere Untersucher beobachteten in 10-15% einen temporären und in 1-7% einen irreversiblen Hypoparathyreoidismus (Romanus et al., 1967, Purnell et al., 1974, Pichlmaier und Junginger, 1978, Spelsberg, 1979, Klempa, 1981).
Der Anteil der Patienten mit einem gegenwärtigen, substitutionsbedürftigen HPT im Patientengut der Chir. Univ.-Klinik Tübingen

entspricht den Angaben in der Literatur und beträgt 15%; für den irreversiblen Hypoparathyreoidismus ist derzeit noch keine Aussage möglich.
Der vorübergehende Ausfall der NSD-Funktion kann bei besonders ausgeprägter, ossärer Manifestation mit deutlich erhöhter alkalischer Phosphatase eine hypokalzämische Tetanie verursachen, die jedoch bei engmaschiger Kontrolle des Serumcalcium nach der Operation und rechtzeitiger Calciumsubstitution in der Regel immer zu verhindern ist.

4. Irreversible Sekundärschäden

Die Prognose des erfolgreich am primären HPT operierten Patienten wird entscheidend vom Ausmaß der durch den primären HPT verursachten Nierenschaden bestimmt. Damit ergibt sich für jeden Patienten je nach Manifestationsform (renal, ossär, rein hyperkalzämisch) eine günstige bzw. weniger günstige Prognose: Kann der Patient aus Gruppe II und IV (nach der in dieser Arbeit getroffenen Einteilung) nach erfolgreicher Operation = Heilung mit einer "Restitutio ad integrum" rechnen, so wird doch die Prognose des Patienten aus Guppe I und III trotz Beseitigung der eigentlichen Krankheitsursache vom Ausmaß der eingetretenen Nierenschäden bestimmt, wobei sogar noch mit einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion zu rechnen ist.
Im Patientengut der Chir. Univ.-Klinik Tübingen litten nach erfolgreicher Revision der NSD noch 44% der Patienten aus Gruppe I an Veränderungen der Nieren (Reststeine, Pyeloureterolithotomien, Nephrektomien bzw. siehe Tab. 20), wobei die postoperativen Beschwerden in Gruppe IV zu 70% ihre Ursachen in einem persistierenden HPT bzw. einem HPT-Rezidiv, also in einer nicht erfolgreichen Operation, und in einer besonderen Form des HPT (Polyadenomatose) haben.
Bei Junginger verstarben von 12 Patienten mit einer präoperativen Kreatinin-Clearance* 6 Patienten nach 2 Wochen bis 7 Jahren nach der Operation an Urämie, bei den restlichen 6 Patienten blieb die Nierenfunktion unverändert (Junginger et al., 1974).
Trotz Normokalzämie bleibt nach einer Untersuchung von Mayor bei 1/3 der Patienten die Hyperkalzurie postoperativ bestehen. Dieser

* (unter 60 ml/min)

pathogenetische Faktor ist dann trotz erfolgreicher Operation für das Wiederauftreten bzw. für den Größenzuwachs der Steine mitverantwortlich (Mayor und Schmucki, 1982). Im Patientengut der Chir. Univ.-Klinik Tübingen wurde eine neue Steinbildung bei 2 Patienten beobachtet (Tab.20).
Nach Literaturangaben sind ca. 80% der Patienten von seiten der renalen und ossären Symptomatik nach erfolgreicher Operation beschwerdefrei (Britton et al., 1971, Junginger et al., 1974, Purnell et al., 1974, Mayor und Schmucki, 1982), was im Patientengut der Chir. Univ.- Klinik mit 70% nicht ganz erreicht wurde (Tab.20).

4.2.8 Asymptomatischer HPT

In zunehmendem Maße stellt sich seit Beginn der routinemäßigen Calciumbestimmungen im Serum die Frage nach der Operationsindikation beim asymptomatischen HPT. Dazu wurde von Purnell eine prospektive Studie mit einer Laufzeit von 5 Jahren durchgeführt. Sie sollte neben der Frage der Operationsindikation beim asymptomatischen HPT auch Kriterien zur Beurteilung des Fortschreitens des Krankheitsbildes sowie Fragen nach der Therapie dieser Form des HPT beantworten. Von 141 Patienten mußten, nachdem 33 Patienten der Studie verloren gingen, sich 21 Patienten einer Operation unterziehen (19,4%), 87 Patienten zeigten nach wie vor keine Symptome.
Die therapeutische Empfehlung, die sich aus dieser Studie ableitet, besagt, daß für diejenigen Patienten eine Operation in Frage komme, die eine kontinuierliche Beobachtung nicht gewährleisten; alle anderen seien konsequent zu überwachen, um bei beginnenden Symptomen noch rechtzeitig einzugreifen (Purnell et al., 1971,Purnell et al., 1973).
Die Therapie des asymptomatischen HPT beschränkt sich auf regelmässige Kontrollen des Calciumspiegels, nachdem keine Kriterien gefunden wurden, die auf eine Progredienz des Krankheitsbildes hinweisen.
Andere Autoren plädieren wegen der Operation als kurative Maßnahme sowie wegen der Vermeidung irreversibler Nierenschäden uneingeschränkt für die Operation (Coe und Favus, 1980). Bartsch und Koller wiederum sehen die Operationsindikation erst dann gegeben, wenn die

Calciumwerte über 5,5 mval/l liegen und dadurch irreversible Organschädigungen zu erwarten sind; der Zeitpunkt des operativen Eingreifens wird durch das Ausmaß von Organmanifestationen und dessen Krankheitswert bestimmt (Koller et al., 1980, Bartsch et al., 1974).

4.3 Diskussion zu Ergebnissen, sekundärer HPT

4.3.1 Symptome und klinische Befunde

Bei chronisch niereninsuffizienten Patienten kommt es im Laufe ihrer Erkrankung zunehmend zur Dekompensation am Skelettsystem, was zu dem Krankheitsbild der renalen Osteopathie führt. Nach einer möglichst frühzeitigen Diagnosestellung, die histologisch erbracht wird, muß mit der Behandlung auch noch symptomloser Patienten begonnen werden (Binswanger, 1975).
Die klinischen Symptome äußern sich besonders in Form von Knochen- und Gelenkschmerzen, die in Klempas Patientengut von allen Patienten angegeben wurden, und über die auch 90% unserer Patienten klagten. Als weiteres sehr unangenehmes und quälendes Symptom wurde der Juckreiz angegeben, unter dem ein knappes Drittel der Patienten litt, und der sich besonders durch seine Therapieresistenz und zunehmende Steigerung während der Behandlungsdauer auszeichnete. Andere Autoren fanden dagegen eine Häufigkeit des Pruritus, die doppelt so groß war (Klempa, 1981, Zühlke et al., 1977).
Röntgenologische Knochenveränderungen sowie Verkalkungen von Organen und Weichteilen konnten in irgendeiner Form bei allen Patienten nachgewiesen werden, wenn auch nicht jeder Patient subperiostale Resorptionen, Zysten mit pathologischen Frakturen und noch gleichzeitig Weichteilverkalkungen aufwies. Von entsprechenden Befunden, jedoch z.T. mit anderen Zahlen berichten verschiedene Autoren (Klempa, 1981, Zühlke et al., 1977, Binswanger, 1975).

Die Knochenbiopsie nimmt in der Diagnosestellung eine herausragende Rolle ein. Bei positivem Befund zeigt die Knochenbiopsie überstürzte Resorptionen von verkalktem Knochen mit nachfolgender Füllung der Resorptionslakunen durch abnormes Faserosteoid. Der lamelläre Knochen wird damit in zunehmendem Maße durch pathologischen Faserknochen ersetzt. In gewissen Fällen findet auf dem Boden dieser Grundläsion eine überschießende Ablagerung von lamellärem Osteoid statt, welches auf Grund einer Mineralisationsstörung liegen bleibt und damit zum Bild der Osteomalazie führt.
Bei ausgeprägter Knochenresorption und Anbau von Faserknochen spricht man von renaler Fibroosteoklasie, bei zusätzlichem Vorliegen von un-

verkalktem, lamellärem Osteoid von einer renalen Osteomalazie. Mischbilder sind häufig. Das Vollbild der renalen Fibroosteoklasie unterscheidet sich nicht von demjenigen des primären HPT. Es darf somit angenommen werden, daß das Ausmaß des HPT einerseits und die Störung des Vitamin D - Metabolismus für die Art der Knochenläsion andererseits verantwortlich sind (Binswanger, 1975).

4.3.2 Laborbefunde

Bei der Interpretation der Laborergebnisse sind die dialysebedingten Schwankungen sowie die Retention der harnpflichtigen Substanzen zu berücksichtigen (Ritz et al., 1978).

a. Serumcalcium: Aus dem Verständnis der Pathophysiologie findet man je nach klinischer Ausprägung des sekundären HPT eine Hypo- oder Normokalzämie, oder im Falle eines tertiären HPT eine Hyperkalzämie. Nach Untersuchungen von Massry zeigten 15 Patienten mit operativ verifiziertem, sekundärem HPT normokalzämische Werte im Normbereich, während im Vergleichskollektiv von 27 urämischen Patienten Calciumwerte im mittleren Normbereich zeigten. Eine Hyperkalzämie war dagegen sehr selten (Massry et al., 1969).
Im Patientengut der Chir. Univ.-Klinik Tübingen hatten 9 der 13 Patienten eine Hyperkalzämie und 4 Patienten eine Normokalzämie; eine Hypokalzämie wurde bei keinem Patienten beobachtet. Gleiche Beobachtungen machte Zühlke bei einem umfangmäßig entsprechendem Patientengut (12), der ebenfalls bei 9 der 12 Patienten eine Hyperkalzämie beobachten konnte (Zühlke et al., 1977).
Die Hyperkalzämie soll das Leitsymptom des tertiären HPT sein, dem eine Adenomentwicklung in einer der hypertrophischen Drüsen zugrunde liegt (Ziegler, 1976). Diese Aussage widerspricht jedoch Zühlkes und unseren Ergebnissen, da nicht jeder Patient mit einer präoperativen Hyperkalzämie ein Adenom aufwies.

Eine persistierende Hyperkalzämie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sowie bei Patienten nach einer Nierentransplantation sollen den autonomen Charakter der NSD offenbaren, weil der Feedback-Mechanismus zwischen der Höhe des Serumcalciums und der

NSD-Aktivität nicht mehr funktionieren soll. Die Arbeit von Gittes und Radde, die an Ratten durch Einpflanzung hypertrophischer Epk einen künstlichen HPT erzeugt haben, zeigt deutlich, daß die Größe der NSD entscheidenden Einfluß auf das Funktionieren dieses Regelkreises hat, und damit eine Autonomie der NSD sehr selten bei obengenannten Patientengruppen angetroffen wird (Massry et al., 1969, Gittes und Radde, 1966). Die Resektion von ausreichend NSD-Gewebe ist dann die richtige Therapie.
Neben der klinischen Symptomatik des sekundären HPT und der Parathormonerhöhung kommt der persistierenden Hyperkalzämie ein beträchtlicher Stellenwert zu, da sie einen wesentlichen Parameter für die Indikation zur Operation darstellt (Klempa, 1981).

b. Aktivität der alkalischen Phosphatase: Sie ist als Ausdruck der ossären Dekompensation deutlich erhöht (Binswanger und Fischer, 1978), und war bei 77% unserer Patienten gesteigert. Sie stellt aber keinen klinischen Parameter für die Indikation zur Parathyreoidektomie dar (Klempa, 1981).

c. Serumparathormon: Für alle Patienten mit beginnender oder chronischer Niereninsuffizienz bzw. als Dauerdialyse-Patient ist die Bestimmung des Serumparathormons eine der wichtigsten Kontrollparameter für die medikamentöse Therapie mit Aluminiumhydroxid, Calcium und Vitamin D .
Bei Niereninsuffizienz kommt es zu einem veränderten, peripheren Metabolismus des Parathormons, wobei vermehrt biologisch inaktive Fragmente mit langer Halbwertszeit zirkulieren (Reiss und Canterbury, 1969). Die Nieren spielen im peripheren Metabolismus des Parathormons sowohl im Abbau des intakten 1-84 Parathormons und der parathormonfragmente als auch in der Entfernung des Parathormons und seiner Fragmente durch glomeruläre Filtration eine große Rolle. Allein durch die verminderte glomeruläre Filtration kommt es zu einem Anstieg von immunreaktiven Parathormon, wobei der Prozentsatz an Fragmenten im peripheren Blut sehr viel höher ist als bei Patienten mit HPT und normaler Nierenfunktion (Stummvoll et al., 1982, Martin et al., 1979).

So sagen die immunologisch gemessenen PTH-Konzentrationen im Serum

niereninsuffizienter Patienten wenig über die Konzentration biologisch aktiven, intakten Hormons aus. Die Messung von Parathormon in einem C-regionalem Assaysystem entspricht der Anwendung eines "Vergrößerungsglases", wodurch die akkumulierten, langlebigen PTH-Fragmente die Differenzierung einer glandulären Mehrproduktion gegenüber Normalpersonen deutlicher wird, ohne daß dadurch direkt eine Aussage über die Aktivität des sekundären HPT möglich ist (Hesch und Hehrmann, 1977).

Reiss, Canterbury und Kanter erhielten bei Untersuchungen niereninsuffizienter Patienten folgende Ergebnisse mit entscheidender Bedeutung für therapeutische Anhaltspunkte (Reiss et al., 1969):

- Das Serumparathormon korreliert positv mit der Phosphatkonzentration im Serum und nicht mit der Serumcalcium- Konzentration.
- Eine Suppression des Parathormons durch eine induzierte Hyperkalzämie war bei allen Patienten möglich.
- Eine Verringerung des Serumphosphat-Spiegels bei beginnender Niereninsuffizienz führt zu einem Absinken des Parathormonspiegels von erhöhten zu normalen Werten.
- Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz bringt die Verringerung des Serumphosphat-Spiegels keine Beeinflußung des Parathormonwertes.
- Hyperkalzämie bedeutet autonome Funktion der NSD oder zumindest ein Versagen des Steuersystems.
- Nach erfolgreicher Nierentransplantation kommt es oft zur Hyperkalzämie, da die hyperplastischen Epk Monate bis Jahre benötigen, um sich zurückzubilden.

Aus diesen Ergebnissen geht die Prophylaxe des sekundären HPT bei beginnender Niereninsuffizienz als wichtigste therapeutische Maßnahme hervor, die sowohl bei anstehender Nierentransplantation als auch bei allen Patienten, bei welchen eine Nierentransplantation nicht mehr in Frage kommt, durchgeführt werden sollte.

4.3.3 Therapie des sekundären HPT

Aus dem pathophysiologischen Verständnis heraus stellt sich als einzige kausaltherapeutische Maßnahme die Wiederherstellung der Nierenfunktion durch eine allogene Nierentransplantation. Da jedoch bei beginnender Niereninsuffizienz noch keine Nierentransplantation erfolgt und auch nicht alle Patienten für eine Nierentransplantation geeignet sind, liegen die therapeutischen Ansatzpunkte zunächst in der konservativen, medikamentösen Therapie, mit welcher Normophosphatämie, Normokalzämie und ein adäquater Vitamin-D-Spiegel erreicht werden sollte: Phosphatarme Diät und die Anwendung von Phosphatbindern (Aluminiumhydroxid) führen zur Senkung des Phosphatspiegels im Serum, perorale Gaben von 1-2 g Kalzium pro Tag, sowie die Erhöhung der Dialysatkonzentration (3,5 mval/l und höher) dienen zur Stabilisierung des Serum-Kalziumspiegels in Richtung auf den Normbereich, und die Applikation von Vitamin-D führt zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden Vitamin-D-Spiegels.
Bei der Durchführung dieser Maßnahmen an dialysepflichtigen Patienten ergibt sich die Notwendigkeit zur operativen Revision der NSD bei 2-5% (Ritz et al., 1978, Stummvoll et al., 1982).

4.3.3.1 Indikation zur Parathyreoidektomie

Bei der strengen Indikationsstellung zur Parathyreoidektomie hat man grundsätzlich zwischen dialysepflichtigen und nierentransplantierten Patienten zu unterscheiden.
Für dialysepflichtige Patienten der Chir. Univ.-Klinik Tübingen wurde die Indikation gestellt, wenn

- auf Grund anderer Erkrankungen und des Alters des Patienten eine Nierentransplantation nicht mehr möglich war;
- die Knochendefekte soweit fortgeschritten waren, daß Spontanfrakturen und eine zunehmende Immobilisierung des Patienten drohte;
- die Knochen-und Muskelschmerzen, sowie der quälende Pruritus medikamentös nicht zu bessern waren.

Die Indikationsstellung bei nierentransplantierten Patienten erfolgte sehr streng, da zunächst das Angehen des Transplantats mit Aufnahme der Nierenfunktion und damit die spontane Besserung des Krankheitsbildes abgewartet wurde (in der Regel 6 Monate).
Nach diesen 6 Monaten wurde dann die Indikation gestellt, wenn trotz guter Nierenfunktion weiterhin Knochenschmerzen bestanden und die Gefahr aseptischer Knochennekrosen sowie einer generalisierten Osteoporose durch die Kortisongaben im Rahmen der immunsuppressiven Therapie mit Dauer dieser Therapie verstärkt wurde. Von diesem 6-monatigen wurde je nach Beschwerdebild und ossärer Symptomatik abgewichen.
Nach Klempa ist die Hauptindikation zur operativen Revision der NSD der konservativ nicht zu beherrschende HPT (Hyperkalzämie, Pruritus, Knochenschmerzen); die Möglichkeit einer Nierentransplantation und die damit verbundene Änderung der Indikationsstellung erwähnt er nicht (Klempa, 1981).

4.3.3.2 Operative Therapie

Als standardisierte Operationsverfahren gibt es 3 Möglichkeiten:

1. Die totale Parathyreoidektomie,
2. die subtotale Parathyreoidektomie und
3. die totale Parathyreoidektomie mit Autotransplantation von NSD-Gewebe.

Die totale Parathyreoidektomie ist heute als überholt zu betrachten, da durch die Entfernung sämtlichen, parathormonproduzierenden Gewebe der Knochenumsatz nicht normalisiert wird , und damit eine Heilung gering bzw. unmöglich ist (Roka et al., 1982). Desweiteren ist eine lebenslange Substitutionstherapie mit Vitamin D und Calcium erforderlich. Diese Substitutionsbehandlung ist vor allem dann schwer zu handhaben, wenn eine Nierentransplantation, als kausaltherapeutische Maßnahme für den sekundären HPT, eine normale Calciumelimination stattfindet, und der Aparathyreoidismus extreme Ausmaße annimmt. Letztlich führt die Tatsache, daß eine auch nur minimale Regulation des Calcium- und Phosphathaushaltes unter den Bedingungen nicht statt-

finden kann, dazu, daß Verfahren nicht mehr zu empfehlen (Rothmund, 1980).
Bei der subtotalen Parathyreoidektomie erfolgt ebenfalls eine ausgedehnte Exploration der gesamten Halsregion, wie sie bei der Epk-Chirurgie grundsätzlich ansteht. Abweichend von dem Vorgehen wie beim primären HPT werden 3 der 4 Epk vollständig entfernt, und ein gut vaskularisierter Geweberest (30-50 mg) der 4. NSD in situ belassen. Vorsorglich wird der Parathyreoidearest mit einem Silberclip markiert, der im Falle einer notwendig werdenden Rezidivoperation, der nach einer Literaturzusammenstellung von Roka in 9,5-40% auftritt, das Wiederauffinden erleichtert (Klempa, 1981, Roka et al., 1982). Trotz vorsichtiger Präparation während der Erstoperation kommt es im Durchschnitt wegen Störung der vaskulären Versorgung der Restdrüse bei 14,8% der Fälle zu einem postoperativen Hypoparathyreoidismus (Roka et al., 1982). Aus diesen Gründen wurde es am Patientengut der Chir. Univ.- Klinik Tübingen nicht durchgeführt.

Das Vorgehen bei der totalen Parathyreoidektomie mit Autotransplantation ist in 2.2.2 eingehend beschrieben. Voraussetzung für ein Angehen des implantierten Gewebes ist ein völlig blutfreies Präparieren, da ein um das Transplantat entstehendes Hämatom dessen postoperative Ernährung per diffusionem und später dessen Vaskularisierung verhindert (Rothmund et al., 1976, Klempa, 1981).
Bei dialysepflichtigen Patienten sollte der Zeitraum zwischen Operation und der nächsten Dialysebehandlung wegen der Gefahr der Hämatombildung durch Heparinisierung des Blutes, ebenso wie Manipulationen am transplantattragenden Arm, z.B. Blutdruck messen, vermieden werden (Rothmund et al., 1979).

Die Methode hat nach Wells, Klempa und Rothmund folgende Vorzüge:

1. Die Funktion des Transplantats kann durch Parathormonbestimmung im Blut der V. cubitalis im Vergleich mit dem anderen Arm leicht überprüft werden.
2. Ein Lokalrezidiv des Autotransplantats läßt sich leicht in Lokalanästhesie entfernen.
3. Rezidive sind im Vergleich zur subtotalen Parathyreoidektomie

selten, da man vermutet, daß die Proliferation der endokrinen Zellen durch die geringere Vaskularisierung gehemmt wird.

4. Bei operationsbedingten Hypoparathyreoidismus oder bei nicht Angehen des Transplantats besteht die Möglichkeit, erneut eigenes NSD-Gewebe zu implantieren, das tiefgekühlt konserviert wird (Wells et al., 1977).

Die Aufnahme der Transplantatfunktion erfolgt 4-12 Wochen nach der Operation (Rothmund et al., 1976, Spelsberg et al., 1980, Klempa, 1981, Wells et al., 1975).
Da dieses Operationsverfahren sehr jung ist, liegen zur Frage der Rezidivhäufigkeit nur für einen relativ kurzen postoperativen Zeitraum Zahlen vor: Von 15 Patienten hatte Rothmund nach einem Jahr 1 Rezidiv (Rothmund, 1980); Spelsberg hatte bei 28 Patienten nach 2 Jahren ein Lokalrezidiv (Spelsberg et al., 1980). In 5 von 41 Fällen mit totaler Parathyreoidektomie mit Autotransplantation fand Klempa 7-23 Monate nach der Operation Rezidive aus dem Transplantat im Vorderarm. Die histologische Befundung ergab eine ungewöhnliche Proliferationstendenz mit aggressiver Invasion in die benachbarte Muskulatur, so daß er hier die Vermutung einer Dignitätsveränderung im Sinne eines malignen Wachstums äußert. Das mögliche "Transplantatkarzinom" stellt für ihn ein nicht vertretbares Risiko dar (Klempa, 1981).
Im Patientengut der Chir. Univ.-Klinik Tübingen trat bei 1 von 7 Patienten, die nach dieser Methode operiert wurden, nach 1/4-Jahr ein Lokalrezidiv auf, das jedoch keine Dignitätsveränderung aufwies, wie es auch, außer von Klempa, von keinem anderen Autor beobachtet wurde.

4.3.4 Pathohistologie

Bei der Betrachtung aller operativen Befunde fällt einem sofort dieses scheinbar willkürliche Durcheinander von Adenom, nodulär hyperplastischen, diffus hyperplastischen und unauffälligen Epk innerhalb eines Befundes auf. Kein intraoperativer Befund glich dem Anderen. Vom pathophysiologischen Verständnis wäre doch eine einheitliche Reaktion der Epk und damit auch ein gleichförmiges Bild des histolo-

gischen Befundes zu erwarten. So z.B. 4 x diffus hyperplastische Epk und nicht ein völlig gemischtes Bild vom Adenom bis zum unauffälligen Epk, das scheinbar keiner Gesetzmäßigkeit folgt.
Ist deshalb überhaupt ein untereinander unabhängiges Verhalten der Epk noch denkbar ? - Die Gründe dieses unterschiedlichen Reagierens der einzelnen Epk auf einen ätiologischen Faktor (z.B. chron. Niereninsuffizienz) bleiben unklar.

4.3.5 Postoperativer Verlauf

Das therapeutische Hauptproblem liegt postoperativ in der Kontrolle und Beeinflußung des Serumcalcium-Spiegels. Das Ausmaß und die Dauer der auftretenden Hypokalzämie hängt individuell vom Ausmaß des Demineralisierungsgrades des Knochens wie von der Nierenfunktion ab. Neben der Anwendung von aktiven Vitamin-D-Metaboliten muß in schweren Fällen auf eine parenterale Calciuminfusionstherapie mit gleichzeitiger oraler Calciumsubstitution zurückgegriffen werden (Klempa, 1981, Roka et al., 1982).

Als standardisiertes Basisschema wenden Roka und Mitarbeiter bereits 3-4 Tage vor der Operation zur Verhinderung des raschen und ausgeprägten Calciumabfalls 2 mg Hydoxycholecalciferol und orales Calcium an (Roka et al., 1982).

4.3.5.1 Nierentransplantierte und dialysepflichtige Patienten nach totaler Parathyreoidektomie mit Autotransplantation

Der postoperative Verlauf nierentransplantierter Patienten gestaltet sich grundsätzlich anders als jener bei dialysepflichtigen Patienten. Während bei nierentransplantierten Patienten eine zufriedenstellende Nierenfunktion nach reduzierter Epk-Masse eine Normalisierung des Kalzium-und Phosphatstoffwechsels mit dem unmittelbaren Abklingen der Beschwerdesymptomatik zur Folge hat, und eine postoperative Therapie nur kurzzeitig bis zur Aufnahme der Transplantatfunktion durchgeführt werden muß (siehe 3.11.3), ist bei dialysepflichtigen Patienten nach wie vor der pathogenetische Auslöser des sek. HPT vorhanden, was wiederum zur Stimulation des verbliebenen, autotransplantierten Epk führt und damit zwangsläufig

Lokalrezidive vorprogrammiert: Von 4 dialysepflichtigen Patienten des Tübinger Patientengutes zeigte 1 Patient 3 Monate nach der Operation bereits ein Lokalrezidiv (siehe auch 4.3.3.2). Weiterhin ist bei diesem Patienten trotz totaler Parathyreoidektomie mit Autotransplantation neben der Dialyse eine lebenslange, medikamentöse Therapie erforderlich (siehe 4.3.3), um zumindest dadurch ein wenig auf die Pathogenese mit ihren Folgen einzuwirken; eine Restitutio ad integrum kann sicherlich nicht erzielt werden, wohl aber eine Befreiung bzw. Minderung der Knochenschmerzen und des Pruritus, was auch bei allen 4 dialysepflichtigen Patienten gelang und somit zu einer deutlichen Besserung des Allgemeinbefindens und zu zunehmender Mobilisierung führte (in Tab. 2, M.B. und H.S.).
Auch Rothmund berichtet von ähnlichen Erfolgen dieser Methode, die er bei 15 dialysepflichtigen Patienten durchführte: Bei allen Patienten kam es zur Funktionsaufnahme des Autotransplantats mit einer deutlichen Besserung der röntgenologischen Veränderungen, sowie ein Verschwinden bzw. Besserung der Knochenschmerzen und des Pruritus (Rothmund, 1979).

Nach einer Zusammenstellung von 310 Patienten aus der Literatur durch Roka zeigten nur 3,9% der Patienten keine Funktionsaufnahme des Transplantats. Hierbei standen Hämatome und Infektionen im Transplantatbereich als Ursachen im Vordergrund (Roka et al., 1982).

4.3.5.2 Patienten mit nicht standardisiertem Vorgehen

Je nach Ausmaß der Resektion und je nach Funktionszustand der verbliebenen Epk gestaltet sich der postoperative Calciumabfall sowie der weitere postoperative Verlauf, der eine individuelle Calcium- und Vitamin-D-Substitution erforderlich macht. Im weiteren Verlauf kommt es jedoch zu einer inakzeptabel hohen Rezidivquote mit entsprechend höheren Operationsrisiken beim Zweiteingriff (Ritz etal., 1978).

Eine Aussage über die 3 Patienten des Tübinger Patientengutes erscheint wegen des unmittelbaren, postoperativen Todes zweier Patienten sowie fehlender Ausführungen in der Literatur für nicht sinnvoll.

4.4 Schlußfolgerungen

Primärer HPT:
Nach wie vor hat die Bestimmung des Kalziumgehaltes im Serum für die Diagnosestellung grundlegende Bedeutung. Von nicht minderer Bedeutung ist im Falle einer Hyperkalzämie, daß mit der Möglichkeit eines primären HPT gerechnet wird, sowie ein differentialdiagnostischer Ausschluß anderer Erkrankungen mit Hyperkalzämie möglich ist. Hierbei hat die Bestimmung des Serumparathormons seit der klinischen Nutzbarkeit dieser Methode entscheidende Hilfe geleistet.

Als Therapie der Wahl gilt die Entfernung sämtlich in Überfunktion befindlichen Gewebes. Für besondere Formen, wie z.B. der familiären Form des HPT, der Polyadenomatose (MEA Typ I und II) und der Hyperplasie der Epk, kommt wegen der erheblichen Rezidivrate die totale Parathyreoidektomie mit Autotransplantation in Frage.
1 Rezidiv trat nur beim NSD-Karzinom auf, alle anderen Mutmaßungen über Rezidive erwiesen sich als sogn. Pseudorezidive = persistierender HPT. Deshalb sollte im Falle eines NSD-Karzinoms radikal vorgegangen werden, sowie erforderlichenfalls nachreseziert werden, um die Gewißheit der vollständigen Entfernung des Tumors zu haben. Weiterhin sollten zusätzlich zur Radikalexstirpation des Karzinoms benachbarte Lymphknoten mitentfernt werden, um eine Aussage über eine bereits erfolgte lymphogene Metastasierung zu treffen. Im Anschluß an die Operation sollten engmaschige Kontrollen des Serum-Kalziums und des Parathormons (= Tumormarker) erfolgen.

Der postoperative Verlauf sowie die Prognose nach erfolgreicher Revision der NSD hängt entscheidend von der Manifestationsform des primären HPT ab: Während es bei der ossären Manifestationsform sowie beim hyperkalzämischen Syndrom zur Restitutio ad integrum kommt, wird der postoperative Verlauf bei den Patienten mit renaler Manifestation trotz Heilung durch die eingetretenen Nierenschäden und ihre Folgen bestimmt.

Sekundärer HPT:

Eine grundsätzlich andere diagnostische Ausgangssituation stellt sich dem Untersucher beim sekundären HPT. Bestimmte Krankheiten wie z.B. Niereninsuffizienz führen früher oder später zum Auftreten des sekundären HPT, der durch regelmäßige Kontrollen des Serum-Kalzium- und Parathormonspiegels rechtzeitig erkannt werden kann. Oberster therapeutischer Grundsatz ist damit das Verhindern bzw. die Prophylaxe des sekundären HPT durch geeignete therapeutische Maßnahmen, die zunächst alle konservativ-medikamentös erfolgen und es auch bleiben, falls eine Nierentransplantation nicht möglich erscheint.

Die Indikation zur Parathyreoidektomie erfolgt streng nach festen Kriterien, wobei grundsätzlich zwischen nierentransplantierten und dialysepflichtigen Patienten zu unterscheiden ist.

Die totale Parathyreoidektomie mit Autotransplantation stellt somit lediglich eine "ultima ratio" bei konservativ nicht zu beherrschendem Krankheitsbild für dialysepflichtigen Patienten dar, und bewirkt für nierentransplantierte Patienten nach einer strengen Indikationsstellung eine Beschleunigung des Heilungsverlaufs und das Abwenden unmittelbar drohender Gefahren (aseptische Knochennekrosen, Osteoporose).

Mit einem Rezidiv ist lediglich bei dialysepflichtigen Patienten zu rechnen, da hier der hyperplasiogene Stimulus nach wie vor vorhanden ist.

5 Zusammenfassung

In den Jahren 1960 bis 1983 wurden an der Chir. Univ.- Klinik Tübingen 76 Patienten unter der Diagnose eines Hyperparathyreoidismus operiert. Von den 65 Patienten, die nach der Manifestationsform des primären HPT in 4 Gruppen eingeteilt und unter der Diagnose eines primären HPT operiert wurden, konnten durch die 1. Operation 56, durch eine 2. Operation weitere 3 Patienten geheilt werden. Bei 87% des Patientengutes konnte als Ursache ein Adenom der Nebenschilddrüse entfernt werden, ein hyperplastisches Epk fand sich bei 8% und ein NSD-Karzinom bei 4,7% des Patientengutes.
Die Mißerfolgsrate der 1. Operation wurde überwiegend durch ungenaue und unvollständige Exploration hervorgerufen; die ektope Lage der Epk spielte hierbei nur eine untergeordnete Rolle. Im postoperativen Verlauf zeigten 4 Patienten einen persistierenden HPT, und 1 Patient mit einem Karzinom der NSD verstarb nach der 2. operativen Revision eines Lokalrezidives. Zu weiteren Rezidiven kam es nicht. Entscheidend für den postoperativen Verlauf sowie für die Prognose nach erfolgreicher Revision der NSD ist die Manifestationsform des primären HPT, wobei es bei der ossären Manifestationsform und dem hyperkalzämischen Syndrom zu einer "Restitutio ad integrum" kommt, während Patienten mit einer renalen Manifestation unter den Folgen und Komplikationen der eingetretenen Nierenschäden zu leiden haben.
Von den 11 Patienten, die nach strenger Indikationsstellung unter der Diagnose eines sekundären HPT operiert wurden, kam es bei allen 7 Patienten mit totaler Parathyreoidektomie und Autotransplantation zur Aufnahme der Transplantatfunktion und zur Besserung des präoperativen Beschwerdebildes. Die nierentransplantierten Patienten bedurften einer Substitutionsbehandlung mit Vitamin D und Calcium nur unmittelbar nach der Operation, während diese Therapie bei den dialysepflichtigen Patienten lebenslang erfolgen muß, das auch ein Lokalrezidiv bei einem Patienten nicht verhindern konnte. Die restlichen 4 Patienten wurden keiner standardisierten Operation unterzogen, so daß in Anbetracht dessen eine Bewertung nicht sinnvoll erscheint.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Privatdozent Dr. H. Bockhorn für die Bereitstellung des Themas, sowie für seine Unterstützung trotz erheblicher Inanspruchnahme durch Klinik, Forschung und Lehre danken.

Nicht unerwähnt lassen möchte ich meine beiden "tippsigen Damen", Elke und Ulrike, denen ich für die Hilfe bei der Abfassung dieser Arbeit herzlich danke.

Literaturverzeichnis

1. Ahlers, J., Rothmund, M. (1980)
Die cervicale Thymektomie als erweitertes Operationsverfahren beim primären und sekundären Hyperparathyreoidismus
Chirurg 51, 629-633
2. Altenähr, E. (1978)
Histologische Beurteilung und Schnellschnittdiagnostik beim primären Hyperparathyreoidismus
Therapiewoche 28, 3677-3683
3. Ammann, R. (1978)
Abdominale Manifestationen (Gastroduodenalulkus, Pankreatitis, Cholelithiasis) beim primären Hyperparathyreoidismus (pHPT)
Therapiewoche 28, 3657-3660
4. Arnaud, C.D., Tsao, H.S., Littledike, T., Laakso, K., Bischoff, J. (1971)
Radioimmunoassay of Human Parathyroid Hormone in Serum
Clin Invest, 50, 21-34
5. Arnaud, C.D., Goldsmith, R.S., Bordier, Ph.J., Sizemore, G.W. (1974)
Influence of Immunoheterogeneity of Circulating Parathyroid Hormone on Results of Radioimmunoassays of Serum in Man
Am J Med 56, 785-793
6. Bähr, R., Geisbe, H., Müller, G. (1978)
Probleme bei der Diagnostik und Therapie des Epithelkörperchenkarzinoms
Therapiewoche 28, 3711-3712
7. Barilla, D.E., Pak, Ch.Y.C. (1979)
Pitfalls in Parathyroid Evaluation in Patients with Calcium Urolithiasis
Urol Res 7, 177-182
8. Barraclough, B.H., Reeve, T.S., Duffy, P.J., Picker, R.H. (1981)
The Localization of Parathyroid Tissue by Ultrasound Scanning Prior to Surgery in Patients with Hyperparathyroidism
World J Surg 5, 91-95

9. Bartsch, G., Frick, J., Huber, P. (1974)
Der primäre Hyperparathyreoidismus
MMW 116, 881-888
10. Bartsch, G., Frick, J., Baumgartner, W. (1975)
Spätergebnisse bei Patienten mit operiertem primären Hyperparathyreoidismus (renale Form)
Urologe 14, 172-177
11. Bay, V., Kuhlencordt, F., Schneider, C., Seemann, N., Zukschwerdt, L. (1967)
Neue diagnostische, pathophysiologische und operativtechnische Probleme der Chirurgie der Epithelkörperchen
Langenbecks Arch Chir 319, 202-206
12. Michal, G., Bergmeyer, H.U. (1970)
Adenosin-3.5-monophosphat (cycl.) und Acylderivate, 2060-2066
in: Bergmeyer, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse; Band II
2. Aufl., Chemie-Verlag, Weinheim/Bergstr.
13. Berson, S.A., Yalow, R.S. (1971)
Clinical Applications of Radioimmunoassay of Plasma Parathyroid Hormone
Am J Med 50, 623-629
14. Binswanger, U. (1975)
Die renale Osteopathie
Schweiz Med Wochenschr 105, 1683-1689
15. Binswanger, U., Wernly, M. (1978 a)
Der primäre Hyperparathyreoidismus, 865-884
in Labhart, A.: Klinik der Inneren Sekretion;
3. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York
16. Binswanger, U., Fischer, I.A., Wernly, M. (1978 b)
Der sekundäre Hyperparathyreoidismus
in Labhart, A.: Klinik der Inneren Sekretion;
3. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York
17. Binswanger, U., Fischer, I.A. (1978 c)
Laboratoriumsuntersuchungen bei Erkrankungen der Parathyreoidea, 889-900
in Labhart, A.: Klinik der Inneren Sekretion;
3. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York

18. Bressel, M., Christensen, P., Dorn, G., Hagemann, J., Josten, K., Montz, R. (1978)
Diagnostik des primären Hyperparathyreoidismus unter Berücksichtigung der Parathormonbestimmung im Halsvenenblut
Urologe 17, 29-33

19. Britton, D.C., Johnston, I.D.A., Thompson, M.H., Fleming, L.B. (1971)
Renal Function Following Parathyroid Surgery in Primary Hyperparathyroidism
Lancet I, 74-75

20. Brünner, H. (1978)
Primärer und sekundärer Hyperparathyreoidismus
Therapiewoche 28, 3587

21. Bruining, H.A., van Houton, H., Juttmann, J.R., Lamberts, S.W.J., Birkenhäger, J.C. (1981)
Orginal Scientific Reports - Results of Operative Treatment of 615 Patients with Primary Hyperparathyroidism
World J Surg 5, 85-90

22. Clark, O.H., Way, L.W., Hunt, T.K. (1976)
Recurrent Hyperparathyroidism
Ann Surg 184, 391-402

23. Coe, F.L., Favus, M.J. (1980)
Does Mild, Asymptomatic Hyperparathyroidism Require Surgery ?
N Engl J Med 302, 224-225

24. Cohn, D.V., Mac Gregor, R.R., Chu, L.L.H., Huang, D.W.Y., Anast, C.S., Hamilton, J.W. (1974)
Biosynthesis of Proparathyroid Hormone and Parathyroid Hormone
Am J Med 56, 767-773

25. Dambacher, M.A., Binswanger, U., Fischer, J.A. (1979)
Diagnosis and Treatment of Primary Hyperparathyroidism
Urol Res 7, 171-176

26. Deutsch, E., Geyer, G. (1969)
Phosphat-Ausscheidung, 409-412
in: Deutsch, E., Geyer, G.: Laboratoriumsdiagnostik;
Verlag August Steinkopf, Berlin

27. Eger. W. (1967)
Chirurgie der Epithelkörperchen; Funktionelle Morphologie und Pathologie der Nebenschilddrüsen
Langenbecks Arch. Chir 319, 165-178

28. Fischer, I.A., Binswanger, U. (1978)
Parathyreoidea - Parathormon, Calcitonin und die D-Vitamine, 805-849
in Labhart, A.: Klinik der Inneren Sekretion;
3. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York

29. Fritsch, A., Roka, R., Niederle, B. (1982)
Operatives Vorgehen beim primären Hyperparathyreoidismus, 166-181
in Fritsch, A., Geyer, G.: Hyperparathyreoidimus;
1. Aufl., Urban & Schwarzenberg, Wien, München, Baltimore

30. Giuliani, L., Carmignani, G., Belgrano, E., Puppo, P. (1978)
Die selektive Parathormonbestimmung als Lokalisationsmittel der Nebenschilddrüsenadenome beim primären Hyperparathyreoidismus
Urologe 17, 23-28

31. Günther, R. (1978)
Zur radiologischen Lokalisationsdiagnostik beim Hyperparathyreoidismus
Therapiewoche 28, 3663-3666

32. Günther, R. (1979)
Lokalisationsdiagnostik beim Hyperparathyreoidismus
Langenbecks Arch. Chir. 349, 165-167

33. Gutsche, H. (1981)
Epidemiologie des Diabetes mellitus, 26-30
in: Robbers, H., Sauer, H., Willus, B.: Praktische Diabetologie;
2. Aufl., Werk-Verlag Dr. Edmund Banaschewski, München-Gräfeling

34. Haas, H.G. (1966)
Die Diagnose des primären Hyperparathyreoidismus
Dtsch Med Wochenschr 33, 1455-1456

35. Haas, H.G., Dambacher, M.A. (1982)
Calciumhormone, Skelett- und Mineralstoffwechsel, 349-371
in: Siegenthaler, W.: Pathophysiologie des Menschen;
Thieme, Stuttgart

36. Hauss, J., Schönleben, K., Hrubesch, M., Schmidt, E., Müller, K.-M. (1978)
Lokalisation von Nebenschilddrüsenadenomen durch selektive

Parathormonbestimmung
Therapiewoche 28, 3669-3671

37. Hering, F., Lutzeyer, W. (1978)
Autonomer Hyperparathyreoidismus - diagnostischer Stellenwert von Laborparametern -
Urologe 17, 220-222

38. Hesch, R.-D., Hehrmann, R. (1977)
Diagnostische Wertigkeit von Parathormonbestimmungen
Internist (Berlin) 18, 544-555

39. Hesch, R.-D., Jüppner, H., Nordmeyer, P., Hehrmann, R. (1978)
Labordiagnostik beim primären Hyperparathyreoidismus
Therapiewoche 28, 3610-3616

40. Hesch, R.-D. (1980)
Extraglanduläre Ursachen des Hyperparathyreoidismus
Dtsch Med Wochenschr 105, 448-450

41. Holmes, E.C., Morten, D.L., Ketcham, A.S. (1969)
Parathyroid Carcinoma: A collective review
Ann Surg 169, 631-640

42. Howard, J.E. (1971)
Parathyroid Hormone Action: Definition of Problems
Am J Med 50, 562-566

43. Imhof, H., Knoflach, P., Urbanek, A. (1982)
Präoperative Lokalisationsdiagnostik, 136-142
in: Fritsch, A., Geyer, G.: Hyperparathyreoidismus;
1. Aufl., Urban & Schwarzenberg, Wien, München, Baltimore

44. Junginger, T., Pichlmaier, H., Zenker, R. (1975)
Der primäre Hyperparathyreoidismus
Langenbecks Arch Chir 338, 27-41

45. Kistler, H. (1976)
Primärer Hyperparathyreoidismus
Schweiz Med Wochenschr (Suppl), 4-61

46. Klein, E. (1967)
Blande Strumen, 411-413
in: Oberdisse, K., Klein, E.: Die Krankheiten der Schilddrüse;
Thieme, Stuttgart

47. Klempa, I. (1981)
Hyperparathyreoidismus - Chirurgische Therapie -
Springer, Berlin, Heidelberg, New York

48. Koller, K., Klaushofer, K., Schindler, H., Urbanek, A., Kahn, P., Roka, R., Niederle, B., Dinstl, K., Fritsch, A. (1980)
Neuere Gesichtspunkte in Diagnostik und Therapie des primären Hyperparathyreoidismus
Wien Klin Wochenschr 15, 540-544

49. Krisch, K., Heränder, H., Holzner, I.H., Krisch, I., Klaushofer, K. (1982)
Histologie und Pathohistologie - Bedeutung der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung -, 145-164
in: Fritsch, A., Geyer, G.: Hyperparathyreoidismus;
1. Aufl., Urban & Schwarzenberg, Wien, München, Baltimore

50. Leading Article (1978)
Hyperparthyroidism in Renal Failure
Br Med J (Clin Res), 390-391

51. Leading Article (1980)
Diagnosis and Treatment of Primary Hyperparathyroidism
Lancet I, 1339-1340

52. Marsden, Ph., Day, J.L. (1973)
Hyperparathyroidism: The Risk of Recurrence
Clin Endocrinol (Oxf) 2, 9-13

53. Martin, K.J., Hruska, K.A., Freitag, J.J., Klahr, S., Slatopolsky, E. (1979)
The Peripheral Metabolism of Parathyroid Hormone
N Engl J Med 301, 1092-1097

54. Massry, S.G., Coburn, J.W., Popovtzer, M.M., Shinaberger, J.H., Maxwell, M.H., Kleeman, C.R. (1969)
Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Renal Failure
Arch Intern Med 124, 431-441

55. Maurer, R., Hedinger, C. (1979)
Primärer Hyperparathyreoidismus
Schweiz Med Wochenschr 109, 6-13

56. Mayor, G. (1967)
Chirurgie der Epithelkörperchen: Operationsindikation und Technik

Langenbecks Arch Chir 319, 212-214
57. Mayor, G., Schmucki, O. (1982)
Die Problematik des Hyperparathyreoidismus für den Urologen
Urologe A 21, 121-132
58. Niederle, B., Roka, R. (1982)
Ergebnisse der Operativen Therapie des primären Hyperparathyreoidismus, 201-203
in: Fritsch, A., Geyer, G.: Hyperparathyreoidismus;
1. Aufl., Urban & Schwarzenberg, Wien, München, Baltimore
59. Petersen, P. (1967)
Die Psychiatrie des primären Hyperparathyreoidismus
Springer, Berlin
60. Pichlmaier, H., Junginger, T. (1978)
Ergebnisse nach operativer Behandlung des primären Hyperparathyreoidismus
Therapiewoche 28, 3684-3689
61. Pichlmayer, R., Grotelüschen, B. (1978)
Nebenschilddrüse, 43-64
in: Pichlmayer, R., Grotelüschen, B.: Chirurgische Therapie;
Springer, Berlin, Heidelberg, New York
62. Purnell, D.C., Smith, L.H., Scholz, D.A., Elveback, L.R., Arnaud, C.D. (1971)
Primary Hyperparathyroidism: A Prospective Clinical Study
Am J Med 50, 670-678
63. Purnell, D.C., Scholz, D.A., Smith, L.H., Sizemore, G.W., Black, B.M., Goldsmith, R.S., Arnaud, C.D. (1974)
Treatment of Primary Hyperparathyroidism
Am J Med 56, 800-809
64. Reiss, E., Canterbury, J.M., Kanter, A. (1969)
Circulating Parathyroid Hormone Concentration in Chronic Renal Insuffiency
Arch Intern Med 124, 417-422
65. Reiss, E., Canterbury, J.M. (1974)
Spectrum of Hyperparathyroidism
Am J Med 56, 794-799
66. Reiss, E., Canterbury, J.M. (1971)

Genesis of Hyperparathyroidism
Am J Med 50, 679-685

67. Rick, W. (1977)
Klinische Chemie und Mikroskopie
Springer, Berlin, Heidelberg, New York

68. Ritz, E., Bommer, J., Tschöpe, W. (1978)
Diagnose, Klinik und Therapie des sekundären Hyperparathyreoidimus
Therapiewoche 28, 3713-3718

69. Ritz, E., Kreusser, W., Boland, R., Bommer, J. (1979)
Vitamin D - Metabolismus bei Niereninsuffizienz - Störung eines endokrinen Regelkreises
Klin Wochenschr 57, 1053-1059

70. Röher, H.D. (1979)
Rundgespräch: Chirurgie der Erkrankungen endokriner Organe
Langenbecks Arch Chir 349, 169-170

71. Roka, R., Niederle, B., Fritsch, A. (1982)
Operatives Vorgehen bei den reaktiven Formen des Hyperparathyreoidismus, 183-188
in: Fritsch, A., Geyer, G.: Hyperparathyreoidismus;
1. Aufl., Urban & Schwarzenberg, Wien, München, Baltimore

72. Romanus, R., Heimann, P., Nilssen, O. (1967)
Chirurgische Erfahrungen von 130 Fällen mit Hyperparathyreoidismus
Langenbecks Arch Chir 319, 197-201

73. Rosano, C.L. (1974)
Hydroxyprolin
in: Bergmeyer, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse;
3. Aufl., Band II, Chemie-Verlag, Weinheim/Bergstr.

74. Rothmund, M., Köhler, H., Dieker, P., Kümmerle, F. (1976)
Totale Parathyreoidektomie und autologe Epithelkörperchen-Transplantation bei sekundärem Hyperparathyreoidismus
Dtsch Med Wochenschr 101, 1669-1672

75. Rothmund, M. (1978)
Zur Operationstaktik beim Hyperparathyreoidismus
Therapiewoche 28, 3672-3676

76. Rothmund, M. (1979)
Der sekundäre Hyperparathyreoidismus und die autologe Epithelkörperchentransplantation

Langenbecks Arch Chir 349, 157-163

77. Rothmund, M., Prieto, J.L., Kümmerle, F. (1979)
Primärer Hyperparathyreoidismus
Dtsch Med Wochenschr 104, 653-659

78. Rothmund, M. (1980)
Chirurgische Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei chronischer Niereninsuffizienz
Dtsch Med Wochenschr 105, 832-837

79. Schäfer, A., Herfarth, C., Minne, H., Ziegler, R. (1980)
Primärer Hyperparathyreoidismus
Chirurg 51, 625-628

80. Schulz, W. (1978)
Therapie der renalen Osteopathie
Dtsch Med Wochenschr 103, 2025-2027

81. Schwaiger, M. (1967)
Chirurgie der Epithelkörperchen
Langenbecks Arch Chir 319, 190-197

82. Schweikert, C.-H., Kirschner, P. (1978)
Ossäre Manifestationen beim primären Hyperparathyreoidismus
Therapiewoche 28, 3639-3645

83. Schwille, P.O., Scholz, D., Groitl, H., Schellerer, W. (1978)
Renales zyklisches Adenosinmonophosphat (RcAMP) und zyklisches Guanosinmonophosphat (RcGMP) sowie korrespondierendes Serumparathormon (PTH) in der Diagnostik des primären Hyperparathyreoidismus
Therapiewoche 28, 3626-3628

84. Segre, G.V., Niall, H.D., Habener, J.F., Potts, J.T. (1974)
Metabolism of Parathyroid Hormone
Am J Med 56, 774-783

85. Spelsberg, F., Heberer, G. (1978)
Die subtotale Parathyreoidektomie - Technik und Ergebnisse
Therapiewoche 28, 3690-3694

86. Spelsberg, F., Heberer, G. (1979 a)
Reinterventionen beim Hyperparathyreoidismus
Chirurg 50, 537-543

87. Spelsberg, F. (1979 b)
Operatives Vorgehen und Ergebnisse beim primären Hyperparathyreoidismus

Langenbecks Arch Chir 34, 153-156

88. Spelsberg, F., Oettinger, W., Warschner, I., Wood, W.G. (1980)
Behandlung des Hyperparathyreoidismus
MMW 122, 873-874

89. Stummvoll, H.K., Grad, H., Kovarik, I. (1982 a)
Reaktiver Hyperparathyreoidismus, 99-122
in: Fritsch, A., Geyer, G.: Hyperparathyreoidismus;
1. Aufl., Urban & Schwarzenberg, Wien, München, Baltimore

90. Stummvoll, H.K., Zimmermann, E. (1982 b)
Nachsorge beim renalen Hyperparathyreoidismus, 210-213
in: Fritsch, A., Geyer, G.: Hyperparathyreoidismus;
1. Aufl., Urban & Schwarzenberg, Wien, München, Baltimore

91. Terhorst, B. (1978)
Urologische Manifestationen beim primären Hyperparathyreoidismus
Therapiewoche 28, 3633-3636

92. Thurn, P., Bücheler, E. (1982)
Allgemeine Röntgensymptomatik des kranken Knochens, 57-61
in: Thurn, P., Bücheler, E.: Einführung in die Röntgendiagnostik
7. Aufl., Thieme, Stuttgart, New York

93. Tibblin, S., Dymling, J.F., Zederfeldt, B. (1978)
Hyperparathyreoidismus bei alten Menschen
Therapiewoche 28, 3704-3708

94. Tisell, L.-E., Hedman, I., Hansson, G. (1981)
Clinical Characteristics and Surgical Results in Hyperparathyroidism Caused by Water-Clear Cell Hyperplasia
World J Surg 5, 565-571

95. Vittali, H.P., Dambacher, M. (1967)
Die Bedeutung der Knochenbiopsie bei der Diagnose des Hyperparathyreoidismus
Langenbecks Arch Chir 319, 214-217

96. Waschulzik, G. (1978)
Chirurgische Erfahrungen über 117 Fälle mit Hyperparathyreoidismus
Therapiewoche 28, 3697-3703

97. Wechsler, J.G., Schönborn, I., Ditschuneit, H. (1980)
Epidemiologie und Häufigkeit der Hypertonie, 27
in: Rosenthal, I.: Arterielle Hypertonie;
Springer, Berlin, Heidelberg, New York

98. Wells, S.A., Gunnells, J.C., Gutman, R.A., Shelburne, J.D., Schneider, A.B., Sherwood, L.M. (1977 a)
Transplantation of parathyroid glands in man: Clinical indications and results
Surgery 78, 34-44

99. Wells, S.A., Gunnels, J.C., Gutman, R.A., Shelburne, J.D., Schneider, A.B., Sherwood, L.M. (1977 b)
The successful transplantation of frozen parathyroid tissue in man
Surgery 81, 86-90

100. Ziegler, R. (1976)
Krankheiten der Nebenschilddrüsen, 98-121
in: Jones, A., Nowakowski, H.: Praktische Endokrinologie und Hormontherapie nicht endokriner Erkrankungen;
4. Aufl., Thieme, Stuttgart

101. Ziegler, R. (1978)
Physiologie und Pathophysiologie des Kalzium- und Phosphathaushaltes beim Hyperparathyreoidismus
Therapiewoche 28, 3600-3609

102. Ziem, M., Cordes, U., Sell, G., Happ, J., Beyer, J. (1978)
Befunde bei Hyperkalzämie unterschiedlicher Genese
Therapiewoche 28, 3619-3625

103. Zühlke, V., Henning, H.V., Köppen, V., Fuchs, C., Scheler,F., Peiper, H.-J. (1977)
Chirurgische Aspekte des sekundären Hyperparathyreoidismus
Dtsch Med Wochenschr 102, 822-826

Lebenslauf

Ich, Kurt Gerald Nikelski, wurde am 5. Dezember 1958 als zweiter Sohn des Malers Wilhelm Nikelski und seiner Ehefrau Edeltraud Nikelski, geb. Kutschera, in Stuttgart geboren.

Im April 1965 wurde ich in die Grund- und Hauptschule Stuttgart-Büsnau eingeschult. 1969 wechselte ich auf das Schickhardt-Gymnasium in Stuttgart, an welchem ich im Jahr 1978 die Reifeprüfung ablegte.

Nach Ableistung meines Grundwehrdienstes im Sanitätsbataillon 10, begann ich im Herbst 1979 mit dem Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen.

Nach dem Praktischen Jahr, das ich an der Orthopädischen Universitätsklinik in Tübingen sowie am Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart ableistete, schloß ich mein Medizinstudium am 5.5.1986 mit dem erfolgreichen Bestehen der Ärztlichen Prüfung ab.

Druck Köhler Tübingen